

SUGIA

2.ª TEMPORADA VOL. 7 N.º 1

UNIDAD TEMÁTICA

PUBERTAD NORMAL Y SUS VARIANTES

El aparato genital
a las diferentes edades

Timing
puberal

Cuando
la pubertad
se atrasa





**SOCIEDAD URUGUAYA DE GINECOLOGÍA
DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA
(Sugia) 2016-2018**

Presidenta

Dra. Soledad Estefan

Vicepresidenta

Dra. Mónica Lijtenstein

Secretaria

Dra. Adriana Zuviría

Tesorera

Dra. Marianela Lourido

**Coordinadora
de actividades científicas**

Dra. Gabriela Ferreyra

**Coordinadora
de intervención en la comunidad**

Dra. Stella Sollier

Vocales

Dra. Magdalena Antía
Dra. Gabriela Chifflet
Dra. Patricia Dilandro
Dr. Germán Doce
Dra. Gabriela Fernández
Dra. Graciela Gadola
Dra. Graciela Garín
Dra. Alma Martínez
Dra. Alba Morgade
Profa. Patricia Pivel
Dr. Eric Quevedo
Dra. Carolina Ríos
Dra. Natalia Sica

Comité Científico

Dra. Estela Conselo
Dr. José Enrique Pons
Dra. María Inés Martínez
Dra. Selva Lima
Dra. María Luisa Banfi
Dra. Sandra Keuchkerián
Dra. Leticia Rieppi
Dra. Grisel Valerio
Dra. Deborah Laufer



FREEIMAGES.COM

COMITÉ EDITORIAL

Editora honoraria

Dra. **María Inés Martínez**

Coordinadoras

Dra. **Soledad Estefan**

Dra. **Gabriela Fernández**

Dra. **Estela Conselo**

Dr. **José Enrique Pons**

Dra. **Selva Lima**

Dra. **María Luisa Banfi**

Dra. **Sandra Keuchkerian**

Dra. **Leticia Rieppi**

Dra. **Gricel Valerio**

Dra. **Deborah Laufer**

Dra. **Mónica Lijtenstein**

Argentina

Dr. **José María Méndez Ribas**

Dra. **Marisa Labovski**

Dra. **Inés De La Parra**

Dra. **Silvia Oizerovich**

Chile

Dr. **Ramiro Molina**

Dra. **Adela Montero**

Costa Rica

Dr. **José Vidal Sáenz**

Cuba

Dr. **Jorge Peláez**

Panamá

Dra. **Margarita Castro**

Perú

Dra. **Milagros Sánchez**

Venezuela

Dra. **María Mercedes Pérez**

Diseño gráfico

Alejandro Sequeira

<www.alejandrosequeira.com>

Corrección

Graciela Álvez

Plataforma digital

Copetín

<www.copetin.com.uy>

Revista de Sugía

2.ª TEMPORADA. VOL. 7 N.º 1

Órgano oficial de la Sociedad Uruguaya de Ginecología de la Infancia y Adolescencia (Sugía), fundada en 1993. Federada a la Sociedad Ginecotológica del Uruguay (SSU). Miembro de la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y la Adolescencia (Alogia). Sede actual del Comité Ejecutivo - Período 2017-2019. Miembro de la Federación Internacional de Ginecología Infanto Juvenil (FIGIJ).

ÍNDICE

05 **Editorial** Dra. María Inés Martínez

07 **Unidad temática**



FREEIMAGES.COM

PUBERTAD NORMAL Y SUS VARIANTES

Dra. Deborah Laufer

12 **El aparato genital a las diferentes edades**

Dra. Gabriela Ferreyra

18 **Timing puberal**

Dra. Rosa Lang

28 **Cuando la pubertad se atrasa**

Dra. Viviana Cramer

34 **Casos clínicos comentados y autoevaluación**

34 Caso 1. Dra. María Inés Martínez

38 Caso 2. Dra. Gabriela Fernández

40 Caso 3. Dra. María Laura Close

44 Caso 4. Dra. Graciela Beriao

48 Caso 5. Dra. Carolina Quevedo



FREEIMAGES.COM

Estimados lectores:

Es muy grato para Sugía recuperar su medio de comunicación escrita. Esta tarea que se inició hace 20 años y que hubo que suspender por múltiples factores —todos ajenos a nuestra voluntad— vuelve otra vez a las trincheras con energía renovada y formato actualizado.

Conserva sus principales objetivos:

Mantener informados y actualizados a estudiantes y profesionales de la salud que desempeñan su labor con niñas y adolescentes, a través de artículos de revisión, de opinión y originales que contribuyan a enriquecer su tarea.

Generar un espacio que estimule y facilite la publicación de trabajos originales nacionales y por qué no, internacionales.

Su nuevo formato online nos facilita recursos que hacen más dinámica su lectura y además favorece la autoevaluación, en el marco de la también flamante página web de Sugía.

En esta oportunidad les presentamos una puesta al día de la pubertad femenina y sus variantes. Hemos hecho una recopilación de las ponencias ofrecidas durante el curso «Endocrinología ginecológica en pediatría», realizado durante el XV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Gi-

necología de la Infancia y la Adolescencia (Alogia), 2017. Enviamos nuestro profundo agradecimiento a las autoras que han colaborado con gran generosidad, dedicando su valioso tiempo para compartir la experiencia adquirida a lo largo de los años.

No podemos dejar de mencionar que, desde mayo de 2017, Uruguay es la sede del Comité Ejecutivo de Alogia, integrado por la Dra. Estela Conselo como presidenta y las Dras. Sandra Keuchkerian y quien escribe como tesorera y secretaria, respectivamente. El compromiso adquirido incluye la estimulación de investigación en niñas y adolescentes, por lo que serán muy bienvenidas todas las propuestas. Les ofrecemos asesoramiento y la Revista de Sugía se compromete a su publicación.

Les damos la bienvenida a todos los lectores, con el firme deseo de que esta nueva etapa sea de vuestro agrado.

Dra. María Inés Martínez



PUBERTAD

PUBERTAD NORMAL Y SUS VARIANTES



DRA. DEBORAH LAUFER

Médica ginecotocóloga

Posgrado de Endocrinología Ginecológica, Universidad Favaloro, Argentina.

Fellow de la Federación Internacional de Ginecología de Niñas y Adolescentes (IFEPAG)

Expresidenta y actual integrante del Comité Científico de la Sociedad Uruguaya de Ginecología de la Infancia y Adolescencia [Sugia]

Integrante del Board de la Federación Internacional de Ginecología Infanto Juvenil (FIGIJ)

deborahlaufer1@gmail.com

Resumen

El comienzo de la pubertad marca el pasaje de la niñez a la adolescencia. Se realiza un enfoque biológico de la pubertad femenina y sus variaciones, con el objetivo de que los médicos en el primer nivel de atención puedan realizar seguimiento de la pubertad normal y pesquisar sus alteraciones, tanto cuando el desarrollo puberal se presenta en forma precoz como cuando se retrasa. Para ello se ofrecen ponencias y casos clínicos presentados en el curso realizado durante el XV Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y la Adolescencia, Montevideo, 2017.

Palabras clave: pubertad femenina, desarrollo sexual precoz, retraso en el desarrollo puberal.

Abstract

The beginning of puberty marks the passage from childhood to adolescence. A biological approach to female puberty and its variations is carried out, with the objective that doctors in the first level of attention can follow normal puberty and investigate their alterations, both when the pubertal development presents precocious as when it is delayed. To this end, papers

Los determinantes biológicos de la adolescencia son prácticamente universales; en cambio, la duración y las características propias de este período pueden variar a lo largo del tiempo, entre unas culturas y otras.

and clinical cases presented in the course held during the XV Latin American Congress of Obstetrics and Gynecology of Childhood and Adolescence, Montevideo, 2017, are offered.

Key words: female puberty, precocious puberty, delayed puberty.

La Organización Mundial de la Salud (oms) define la adolescencia como el período de crecimiento y desarrollo humano que se produce después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los 10 y los 19 años. Se trata de una de las etapas de transición más importantes en la vida del ser humano, que se caracteriza por un ritmo acelerado de crecimiento y de cambios, superado únicamente por el que experimentan los lactantes. Esta fase de crecimiento y desarrollo viene condicionada por diversos procesos biológicos. El comienzo de la pubertad marca el pasaje de la niñez a la adolescencia.¹ Los determinantes biológicos de la adolescencia son prácticamente universales; en cambio, la duración y las características propias de este período pueden variar a lo largo del tiempo, entre unas culturas y otras, y dependiendo de los contextos socioeconómicos.¹

La adolescencia es un período de preparación para la edad adulta durante el cual se producen varias experiencias de desarrollo de suma importancia. Más allá de la maduración física y sexual, esas experiencias incluyen la transición hacia la independencia social y económica, el desarrollo de la identidad, la adquisición de las aptitudes necesarias para establecer relaciones de adulto y asumir funciones adultas, y la capacidad de razonamiento abstracto.

Se realiza un enfoque biológico de la pubertad femenina y sus variaciones solo con fines académicos, sin desconocer que la adolescencia solo puede analizarse y abordarse en un contexto biopsicosocial.

Otro aspecto relevante es que tanto la edad de inicio de los cambios puberales como su duración son procesos variables, que quedan comprendidos entre la niñez y la adultez.

Con el objetivo de contribuir con los médicos que se desempeñan en el primer nivel de atención para que realicen un adecuado diagnóstico y seguimiento de la pubertad normal, pesquisen oportunamente alteraciones del desarrollo puberal que requieran estudio y eventual tratamiento en niveles de atención de mayor complejidad, se ofrecen ponencias y casos clínicos presentados en el curso realizado durante el XV Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y la Adolescencia. Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y la Adolescencia (Alogia). Montevideo, 2017.

Es necesario contar con las herramientas para reconocer cómo y cuándo estudiar las variaciones de la pubertad, cuándo deben tratarse y conocer cuál es el objetivo de realizar dicho tratamiento.

También es importante diferenciar aquellas variaciones normales, sobre todo en el *timing* puberal, de las que no lo son.

Algunas patologías pueden provocar variaciones inapropiadas que requieran ser asistidas en un nivel superior de atención, para su adecuado control y tratamiento, evitando efectos deletéreos a mediano y largo plazo.

Las variaciones de la pubertad y, en especial, el *timing* puberal, se pueden clasificar en dos grandes entidades:



1. Retraso en el desarrollo puberal²

Se define cuando no se ha iniciado el desarrollo mamario a la edad de 14 años o bien no ha ocurrido la menarca luego de 3 años de aparición del botón mamario.

Esto puede deberse a un simple retraso constitucional del desarrollo o bien a hipogonadismos de distintas etiologías, ya sea de origen central o periférico.

Entre las patologías de origen central, es decir, hipogonadismos hipogonadotróficos, son muy frecuentes en estos tiempos los hipogonadotrofismos funcionales,

Las variaciones de la pubertad y, en especial, el *timing* puberal, se pueden clasificar en dos grandes entidades: el retraso en el desarrollo puberal y el desarrollo sexual precoz.

El *timing* puberal es variable y las alteraciones de la pubertad no siempre son patológicas, ni tampoco siempre requieren tratamiento

como ser los secundarios a trastornos de la conducta alimentaria, a estrés crónico o al ejercicio de competición.

Los hipogonadismos hipergonadotróficos pueden ser de origen autoinmune, genético o secundario a tratamientos oncológicos.

2. Desarrollo sexual precoz

Se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios en una niña menor de 8 años, ya sea la telarca o aparición de vello púbico o axilar en forma precoz.

Existen variantes de la pubertad como la telarquia precoz, la adrenarquia precoz o pubarquia precoz que son entidades que no determinan alteraciones importantes en el crecimiento y desarrollo. Sin embargo, hay que hacer diagnóstico si se trata de una pubertad precoz central o periférica, las cuales sí requieren tratamiento, porque conllevan, además de complicaciones afectivas y sociales, un compromiso de la talla final de la niña.

Es de suma importancia la evaluación clínica, realizando una anamnesis exhaustiva y examen clínico completo comprobando la presencia o no de caracteres sexuales secundarios y evaluando la curva de crecimiento.

En cuanto a los estudios paraclínicos, debe solicitarse en primer lugar la ecografía ginecológica como complemento de la semiología y luego tener en cuenta otros estudios imagenológicos como la edad ósea. Las dosificaciones hormonales, así como la resonancia magnética, se solicitarán en función de la evaluación clínica y los diagnósticos presuntivos.

Se define *desarrollo sexual precoz* como la aparición de los caracteres sexuales secundarios en una niña menor de 8 años, ya sea la telarca o aparición de vello púbico o axilar en forma precoz.

Una vez establecido el diagnóstico se evaluará la realización de un tratamiento hormonal con la finalidad de la inducción de los caracteres sexuales secundarios en casos de retrasos del desarrollo puberal.

En caso de ser necesario, en el desarrollo puberal precoz, el tratamiento estará dirigido a detener la evolución de la pubertad hasta la edad cronológica de 12 años aproximadamente, en que se haya alcanzado una talla próxima a la genéticamente esperada.

En suma, el *timing* puberal es variable y las alteraciones de la pubertad no siempre son patológicas, ni tampoco siempre requieren tratamiento. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Desarrollo en la adolescencia. Disponible en: www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/es/
2. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Committee Opinion Number 651, December 2015 (Replaces Committee Opinion 349, November 2006, Reaffirmed 2017). Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/co651.pdf?dmc=1&>



**DRA. GABRIELA
FERREYRA TEITFS**

Médica ginecotóloga.
Ecografista gineco-obstétrica.
gabferreyra@yahoo.com

EL APARATO GENITAL A LAS DIFERENTES EDADES

Resumen

La ecografía es una técnica no invasiva, indolora, que permite estudiar el aparato genital de la niña en todas las etapas de su vida. Por lo tanto, es necesario un informe adecuado que aclare al médico tratante acerca de los cambios propios de la edad y aquellos que pueden implicar una patología. Se presentan imágenes y sugerencias de modelos de informe en función de la edad.

Palabras clave: ecografía ginecológica pediátrica, pubertad normal, retraso puberal, pubertad precoz.

Abstract

Ultrasound is a non-invasive, painless technique that allows studying the genital tract of the girl at all stages of her life. Therefore, an adequate report is necessary to clarify to the attending physician about age-specific changes and those that may involve a pathology. We present images and suggestions of report models based on age.

Key words: pediatric gynecological ultrasound, normal puberty, precocious puberty, delayed puberty.

Introducción

La ecografía es una técnica no invasiva, inocua que permite estudiar el aparato genital con todas las variaciones que presenta a lo largo de la vida, principalmente influenciadas por los cambios hormonales.

El ultrasonido nos permite tener una ventana de visión hacia el interior del cuerpo, sin dañarlo ni provocar dolor. Por esa razón se puede realizar a cualquier edad y es bien aceptado.

En las niñas y adolescentes que no comenzaron sus relaciones sexuales es la única posibilidad de valoración.

¿Cómo vemos el aparato genital a las diferentes edades?

En la recién nacida es un estudio que no se realiza de rutina. El útero a esta edad se ve de aspecto tubular, detrás de la vejiga (figura 1). Se puede visualizar la línea endometrial y los



Figura 1. Útero tubular



Figura 2. Ovario multifolicular

ovarios se ven con folículos (figura 2). Todo esto se debe al estímulo estrogénico aportado por la madre.

Luego de dos años pasamos a un período de hipotrofenismo, que se mantiene hasta la premenarca. En esta etapa los ovarios no superan los 2 a 4 cm³ y el endometrio es inmedible.

En la premenarca ya comienzan a verse los ovarios multifoliculares; el volumen ovárico aumenta, el endometrio se hace visible y aumenta su espesor cerca de la menarca (figuras 3 y 4).



Figura 3. Útero adolescente



Figura 4. Ovario multifolicular



Figura 5. Útero con endometrio de mitad de ciclo



Figura 6. Útero con endometrio secretorio

Quando la adolescente comienza los ciclos menstruales es importante asociar los hallazgos, dependiendo de la etapa del ciclo (figuras 5–9).

Por todas las razones expuestas, el informe ecográfico debe ser diferente del de la mujer adulta y debe tener en cuenta ciertas características:

El informe de la niña debe incluir:

Dr.: _____
 Fecha: ___/___/___
 Nombre: _____
 C. I.: _____
 Edad: _____ años _____ meses

- Útero: Posición, tamaño L x AP x T, relación cuerpo-cuello.
Endometrio: espesor y aspecto.
- Ovarios: Las 3 medidas. Informe de volumen y aspecto. Imágenes quísticas o tumorales.

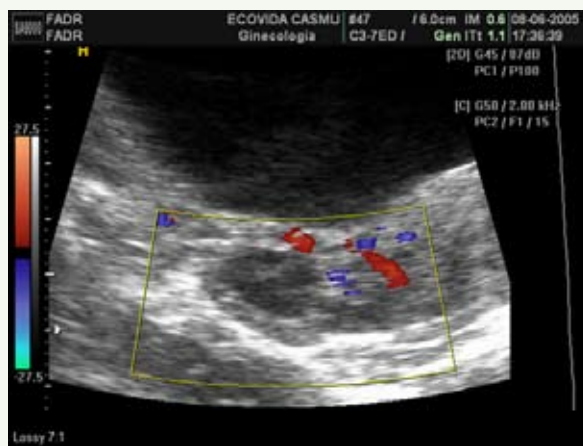


Figura 7. Ovario con foliculo



Figura 8. Folículo roto



Figura 9. imagen de ovario poliquístico

En el informe para las adolescentes debe ser más completa la ficha patronímica, ya que los datos son muy importantes y pueden variar el informe.

Dr.: _____

Fecha: ___/___/___

Nombre: _____

C. l.: _____

Edad: _____ años _____ meses

Menarca: No ___ / Sí ___ / Edad _____ (años y meses).

Ciclos: regulares _____ / irregulares _____

ACO: _____

AO: _____

FUM: ___/___/___

MC: _____

Útero: Posición, tamaño: L x AP x T.

Miometrio.

Endometrio: espesor y aspecto (relacionarlo con etapa del ciclo, excepto que tome ACO).

Ovarios: Volumen.

Relacionar el aspecto y hallazgos con etapa del ciclo.

CASO CLÍNICO

Luana, 2 años.

MC: Control.

Útero corte longitudinal (figura 10) y ampliado (figura 10a). El útero es de aspecto tubular con relación cuerpo-cuello: 1/2. Endometrio inmedible. Útero corte transversal (figura 11), ampliado (figura 11a). Ovario con volumen menor de 1 cm³. Igualmente se ven folículos (figura 12).



Figura 10

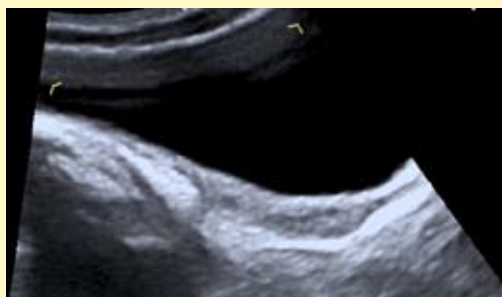


Figura 10a



Figura 11



Figura 11a



Figura 12

CASO CLÍNICO

Mariana, 19 años.

MC: Control.

Menarca 12 años.

ACO desde hace un año con olvidos frecuentes.

Corte longitudinal (figura 13) y transversal del útero (figura 13a), donde se puede observar la diferencia de tamaño y de proporciones con respecto al caso anterior. Comparación de ambos ovarios (figura 14). En la figura 15 se muestra el ovario izquierdo con quiste folicular de aspecto funcional, como suele verse ante los olvidos de los anticonceptivos orales.



Figura 13



Figura 13a



Figura 14



Figura 15

BIBLIOGRAFÍA

Ferreya, Gabriela. Presentación de informe ecográfico para niñas y adolescentes. XV Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y la Adolescencia, IX Congreso Uruguayo de Ginecología de la Infancia y Adolescencia, mayo 2017.

Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics* 2001; 21(6):1393-1407.

Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E Jr, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *Am J Roentgenol* 2002; 178(6):1531-1536.

Martins WP, Leite SP, Nasti CO. Pelvic ultrasonography in children and teenagers. *Radiol Bras* 2009; 42(6):395-401.

Ratani RS, Cohen HL, Fiore E. Pediatric gynecologic ultrasound. *Ultrasound Quarterly* 2004; 20(3):127-139.

DRA. ROSA LANG

Médica endocrinóloga

Ex Prof. Adj. de la Cátedra de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas, Udelar.
Ex Jefa del Servicio de Endocrinología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.**langsekeres@gmail.com**

TIMING PUBERAL

Resumen

Se realiza una puesta al día del *timing* de la pubertad, es decir, del inicio y la evolución de los cambios puberales. Se hace una revisión de los principales estudios epidemiológicos que dejan en evidencia el adelanto del desarrollo mamario y de la menarquia en niñas de todo el mundo, poniendo énfasis en todas aquellas variantes que se encuentran en los extremos de la normalidad, tal como lo marcan las tendencias seculares. Se analizan los factores determinantes del inicio de la pubertad normal y su influencia en el adelanto de la menarquia, entre los que se destaca la obesidad infantil. Se marca la diferencia entre pubertad adelantada y pubertad precoz. Se recuerda la importancia de la anamnesis y el análisis semiológico adecuado para el diagnóstico de normalidad o sospecha de patología.

Palabras clave: *timing* puberal, pubertad adelantada, telarquia prematura, tendencias seculares.

Abstract

An update is made on the “timing” of puberty, that is, the beginning and evolution of pubertal changes. A review is made of the main epidemiological studies that show evidence of the advancement of breast development and menarche in girls all over the world, emphasizing all those variants that are at the extremes of normality, as marked by the secular trends. The determining factors of the onset of normal puberty and its influence on the advancement of menarche are analyzed, among which childhood obesity stands out. The difference between early puberty and precocious puberty is marked. The importance of anamnesis and adequate semiological analysis for the diagnosis of normality or suspicion of pathology is remembered.

Key words: pubertal timing, early puberty, premature telarquia, secular trends.

Introducción

La pubertad es un período de crucial importancia. Constituye parte del proceso de la adolescencia.

Una alteración no diagnosticada oportunamente en esta etapa de la vida o su manejo inadecuado pueden tener una connotación y una impronta a veces inimaginables, con una secuela física, psicológica y social de por vida.

La OMS define la adolescencia como el período de la vida durante el cual el individuo adquiere la madurez reproductiva, transita los patrones psicológicos de la niñez a la adultez y consolida su independencia socioeconómica.

La pubertad (del latín *pubertas* ‘juventud’) es el período de la vida en el que se desarrollan los caracteres sexuales y se alcanza la capacidad de reproducción. Implica una serie de cambios físicos, hormonales, psicológicos y conductuales.

La pubertad se inicia por activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y se desarrolla en forma ordenada y progresiva.¹⁻³ Para esto es indispensable la integridad anatómica y funcional de este eje desde las primeras etapas de la vida.

El *timing* (del inglés *time* ‘tiempo’) se refiere al inicio y a la evolución de los cambios puberales; es variable y se ha modificado en el transcurso de los años.

Epidemiología

En 1954 Houssay se refería a la pubertad como caracterizada por la aparición de la menarquia que normalmente ocurre entre los 11 y los 15 años, término medio 13 años 6 meses.⁴

En 1969 Marshall y Tanner analizaron la variación de la pubertad en niñas británicas participantes del Harpenden Growth Study. Del análisis fotográfico periódico realizado cada tres meses, durante la evolución de toda la adolescencia o gran parte de ella, de 192 niñas blancas de nivel socioeconómico bajo surgen los cinco estadios de Tanner de desarrollo mamario y de vello genital. Observaron que el 95 % de las niñas presentaba el primer signo puberal entre los 8,5 y los 13 años.⁵

Este mismo trabajo fue realizado por Marshall y Tanner, en 1970, en 228 varones participantes del mismo grupo de estudio, del cual surgen los cinco estadios para vello y desarrollo genital. Encontraron que el 95 % de los varones comenzaba su desarrollo genital entre los 9,5, y los 13,5 años.⁶

Un panel de expertos evaluó la tendencia secular del desarrollo puberal entre 1940 y 1994, y la mayoría de los panelistas concluyeron que hay datos suficientes que sugieren la tendencia del desarrollo mamario y de la menarquia más tempranas.⁷

El estudio norteamericano NHANES III (1988-1994) fue realizado en 7000 pacientes entre 1 y 16 años. Se comprobó alta frecuencia de desarrollo mamario y de vello genital a los 8 años, especialmente en las niñas afrodescendientes. Una alta prevalencia de desarrollo mamario a los 8 años en las hispanoamericanas. Con respecto a la edad de la menarquia, una disminución de la edad desde 1988 hasta 1994, de los 12,75 años del período 1966-1970 a los 12,54 años.⁸⁻¹⁰

El Bogalusa Heart Study revela que las niñas blancas presentan la menarquia 2 meses antes y las afrodescendientes, 9 meses antes.¹¹

En 1997 se realizó en Estados Unidos el estudio epidemiológico más grande: un análisis transversal de 17.077 niñas de raza blanca y afroamericana, entre 3 y 12 años. Se evaluó el estadio Tanner mamario y de vello genital en niñas que concurren a control pediátrico. Estos autores demostraron que el inicio puberal ocurría más tempranamente que en los plazos hasta entonces evidenciados. La edad promedio del

inicio del desarrollo mamario era de 8,8 años en afroamericanas y de 9,9 años en niñas blancas.¹²

En Chile, varios estudios también sugieren que la edad de la telarquia se ha adelantado. En el año 2004 las Dras. Gaete y Codner estudiaron 75 niñas escolares de Santiago con edades entre 5,8 y 17 años, provenientes de colegios públicos y privados. La edad promedio en alcanzar el estadio Tanner 2 de mamas fue de 8,8 años.¹³ Al comparar los resultados de este grupo con los de Burrows *et al.* en 1988,¹⁴ se observó un adelanto de más de un año en la edad de aparición de la telarquia en Chile, en los últimos 15 años. En resumen, datos chilenos y estadounidenses sugieren que la telarquia estaría ocurriendo más precozmente y que existe un alto porcentaje de niñas con telarquia aislada que ocurre antes de los 8 años. Estos casos de desarrollo puberal que ocurre entre los 7 y 8 años han sido denominados pubertad adelantada.

Factores determinantes del reloj biológico puberal

Son múltiples:

- genéticos
- hormonales
- nutricionales
- epigenéticos
- interacción con los receptores.

La pubertad (del latín *pubertas* 'juventud') es el período de la vida en el que se desarrollan los caracteres sexuales y se alcanza la capacidad de reproducción. Implica una serie de cambios físicos, hormonales, psicológicos y conductuales.

Estos pueden actuar desde las primeras etapas de la vida y estar condicionados por factores genéticos o hacerlo más tardíamente y estar vinculados a factores que no se pueden objetivar, incluso factores ambientales.

Factores genéticos

Si bien el sexo cromosómico 46,XX o 46,XY queda definido en el momento mismo de la fecundación por el cromosoma —X o Y— que lleva el espermatozoide (el ovocito aporta siempre un cromosoma X), los embriones XX y XY son idénticos morfológica y funcionalmente durante un período que en el humano corresponde a las 6 primeras semanas de vida intrauterina. Los experimentos de Jost¹⁵ permitieron definir que en un embrión con testículos los genitales internos y externos se virilizan; si no hay tejido testicular, los genitales internos y externos se feminizan, haya o no tejido ovárico. La gónada inicialmente indiferenciada, cuyo estroma posee cromosoma Y, se diferencia hacia la formación testicular, ya que en el cromosoma Y existe el gen SRY (*sex determining region*). Para que la gónada indiferenciada se transforme en ovario es necesaria la ausencia del cromosoma Y. Pero además es necesaria la presencia de 2 cromosomas X activos para que los ovocitos se desarrollen normalmente. También los genes determinantes ováricos, que se encuentran en los autosomas, participan en el proceso de diferenciación de la gónada a ovario. La mutación del gen DAX 1 en el cromosoma X se consideró un determinante ovárico, lo que se desestimó al observar que la inhibición del DAX no impedía el desarrollo ovárico.

En la vida intrauterina las gónadas fetales son estimuladas muy temprano en el embrión al comenzar la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica. La GnRH actúa mediante una sucesión de señales de transducción que genera una secuencia de eventos que aumentan la secreción hipofisaria de LH y FSH. Las células productoras de GnRH se encuentran en el epitelio de la placa olfatoria y migran al área preóptica a las 14 semanas por el septum nasal. La migración celular se produce por el gen KAL ubicado en el brazo corto del cromosoma X, que produce una proteína —la anosmina— que favorece la migración celular; su translocación motiva la falta de migración de las células productoras de GnRH,^{16,17} con el consiguiente hipogonadismo. Recientemente se ha descrito, por secuenciación génica,

mutaciones de IGSF10 que reduce la migración de neuronas hipotalámicas secretoras de GnRH.¹⁸

La secreción de FSH comienza a elevarse antes que la de la LH, y la hipófisis comienza a sintetizar y almacenar hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), alcanzando el máximo a los 6 meses de gestación.

Al final del embarazo, el alto nivel de estrógenos placentarios inhibe la secreción de GnRH hipotalámica. Después del nacimiento, ante la caída de los estrógenos, las concentraciones de GnRH y de gonadotropinas se elevan abruptamente, con significativa estimulación ovárica que frecuentemente produce una hipertrofia mamaria. Posteriormente, durante la infancia, el ovario sufre desarrollo y atresia folicular cuyo residuo celular contribuye a aumentar el volumen ovárico, que se incrementa lentamente desde el nacimiento hasta la pubertad. Además, tiene capacidad esteroideogénica desde el nacimiento, produciendo principalmente estrógenos y en menor cantidad otros esteroides como la estrona, testosterona y androstenediona. Los estrógenos tienen un rol muy importante en el desarrollo de los caracteres sexuales femeninos, la distribución del tejido adiposo y la maduración ósea.

Factores hormonales

El primer paso del inicio puberal es la activación de la secreción hipotalámica de GnRH (figura 1). Se produce un aumento de la pulsatilidad nocturna de la secreción de LH. Su secreción aumenta progresivamente, con niveles plasmáticos de LH que fluctúan y su secreción puede ser relativamente baja aun cuando el desarrollo de los caracteres sexuales sea evidente.²

El inicio ocurre habitualmente entre los 8 y los 13 años en la niña. Sin embargo, puede haber signos de desarrollo puberal antes de los 8 años (entre los 7 y 8 años), lo que no necesariamente tiene significado patológico.¹² Se trata de pubertades adelantadas y no de pubertades precoces, hecho fisiológico que está ocurriendo a nivel mundial. Evidentemente, cuanto más nos alejamos de la mediana, cuanto más se adelanta de los 8 años o más se retrasa de los 13 años, hay más probabilidad de patología subyacente que condicione la pubertad.

Múltiples señales centrales y periféricas participan en el control de este eje actuando sobre el generador hipota-

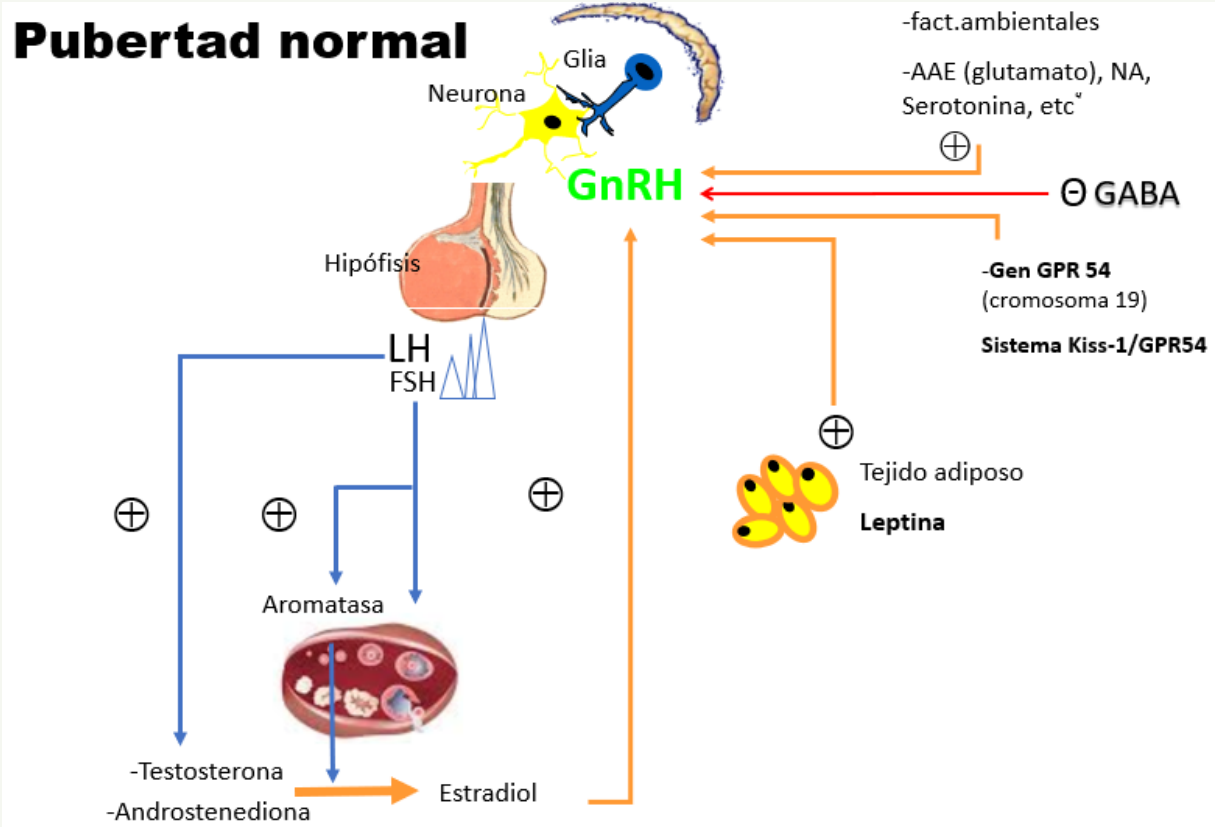


Figura 1

lámico de pulsos de GnRH. La activación del sistema GnRH depende del equilibrio entre señales centrales excitatorias e inhibitorias. La quiescencia funcional del eje reproductor durante la infancia se produce por una inhibición central del sistema GnRH que dará paso a un predominio progresivo de los circuitos excitatorios durante el período peripuberal.

Los efectos inhibitorios más importantes de GnRH son el ácido gamma amino-butírico (GABA), junto a neuronas opiáceas que disminuyen su acción al iniciarse la pubertad.¹

Los efectos estimulantes más importantes son la neurotransmisión noradrenérgica y aminoácidos excitatorios, fundamentalmente el glutamato.

El gen Kiss-1 fue identificado como un gen supresor de metástasis y codifica una serie de péptidos denominados kisspeptinas. Este sistema consiste en la unión del péptido kisspeptina a un receptor conocido como GPR-54 para estimular la liberación de GnRH. Las mutaciones, ya sea del

El primer paso del inicio puberal es la activación de la secreción hipotalámica de GnRH.

Puede haber signos de desarrollo puberal antes de los 8 años (entre los 7 y 8 años), lo que no necesariamente tiene significado patológico.

receptor GPR-54 o del ligando kisspeptina, impiden la pubertad y originan un hipogonadismo hipotalámico.²

La glía, que por mucho tiempo se consideró solo como un elemento de soporte neuronal, es fundamental en la conducción y producción de factores de crecimiento neurales. Hoy se considera que la unidad funcional del SNC no es la neurona sino la sinapsis, donde la glía cumple un papel modulador. La diferenciación, sobrevida y maduración de cada neurona dependen de ella.¹⁹

Factores nutricionales

La obesidad tiene una influencia multifactorial en el inicio de la pubertad:

- El incremento de grasa visceral aumenta la insulinoresistencia, la cual genera una disminución de la síntesis hepática de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG). Esto genera un aumento de la fracción libre de los esteroides sexuales, permitiendo su unión al receptor estrogénico.
- La insulinoresistencia genera un aumento de la síntesis de andrógenos ováricos. Al existir más tejido graso, aumenta la conversión de andrógenos a estrógenos por acción de la aromatasas, aumentando los niveles circulantes de estrógenos.

El tejido adiposo conforma un gran órgano endócrino y una de las proteínas segregadas por este es la leptina.²⁰ Cuanto mayor es el tejido graso, mayor es la producción de leptina. El nivel adecuado de leptina permite el gasto energético en los procesos de reproducción, crecimiento y regulación de la acción de otras hormonas.

La leptina juega un rol destacado en el inicio y la progresión puberal, e informa a nivel central el estado de los depósitos grasos; es necesario determinado nivel de leptina circulante como índice de una masa grasa crítica para que ocurra un desarrollo puberal adecuado. Las niñas obesas tienen una tendencia a la maduración más temprana con respecto a las delgadas. La leptina aumenta a lo largo de la pubertad y es la primera hormona que se eleva, seguida de la FSH, LH y del estradiol.

Niñas adoptadas que han sufrido una deficiente nutrición y que mejoran sus condiciones de alimentación pueden tener un desarrollo puberal más temprano.²¹

Factores epigenéticos

Los factores epigenéticos también influyen en el *timing* puberal. Son sustancias exógenas al organismo, naturales o sintéticas, que interfieren en la producción, liberación, transporte, metabolismo, acción biológica, o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo. Se encuentran en el medio ambiente, agua, aire, tierra, alimentos vegetales y animales. Los principales disruptores endócrinos se encuentran en organohalogenados (dioxinas, furanos, PCBs, PBBs); fitoestrógenos (genisteína, cumestrol, daidzeína); pesticidas y fungicidas (DDT, metoxiclor, endosulfan, vinclozolin, ketoconazol, lindano, permetrín, malatión); plastificantes (ftalatos: dietilhexil ftalato, butil benzil ftalato, di-hexil ftalato, bisfenol A); metales pesados (arsénico, cadmio, mercurio); alquilfenoles (nonilfenol, octilfenol); filtros UV (benzofenona, 4-MBC). Pueden llegar al organismo por varias vías: respiratoria, digestiva, piel, placenta y leche materna. Algunos se eliminan o se metabolizan. Otros se acumulan por ser liposolubles, persistiendo su efecto y pudiendo provocar efectos transgeneracionales. La exposición puede ocurrir en cualquier etapa de la vida: fetal, neonatal, prepuberal, puberal y en edad adulta. Tienen efecto estrogénico y antiandrogénico. Pueden afectar el crecimiento intrauterino, la diferenciación sexual, la edad de la adrenarquia, de la telarquia, de la pubertad, la ovulación, etc.²²⁻²⁴

Inicio y evolución puberal

La primera manifestación clínica de desarrollo puberal es el crecimiento mamario en el 90 % de los casos. Puede ser unilateral o bilateral y puede acompañarse de crecimiento de vello púbico. En aproximadamente el 10 % de las niñas el primer evento puberal es la pubarquia. La pubarquia aparece normalmente a partir de los 8 años. Habitualmente se acompaña de transpiración axilar apócrina, presencia de vello axilar y acné microcomedónico. Estos signos ocurren por activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, con estimulación de la zona reticularis de la glándula suprarrenal (adrenarquia) y aumento de los niveles de 17-OH progesterona y dehidroepiandrosterona sulfato. A veces se acompaña de leve aceleración del crecimiento y de la edad ósea, condición frecuente y benigna que no afecta el desarrollo puberal. Sin embargo, si aparece precozmente y/o

progresa sin aparición de la telarquia, nos orienta a descartar una patología subyacente.²⁵

La evolución de un estadio de Tanner al siguiente ocurre promedialmente en 6-8 meses (figura 2).

Respecto de los genitales internos, el tamaño ovárico infantil de 2 ml comienza a aumentar progresivamente al comenzar el estadio Tanner 2. Aumentan el estroma, los folículos y aparecen quistes foliculares.

El útero infantil tiene un tamaño promedio de 2-3,3 cm de largo y entre 0,5-1 cm de ancho, y relación cuerpo-cuello inferior a 1. En la pubertad el útero aumenta progresivamente, tanto en grosor como en longitud, sobre todo a expensas del miometrio, alcanzándose en promedio una longitud de 6-8 cm y ancho de 1,6 a 3 cm en la mujer pospuberal. A partir de la pubertad, la relación cuerpo-cuello uterino es superior a 2:1 y se pueden ver cambios cíclicos en la mucosa endometrial.²⁶

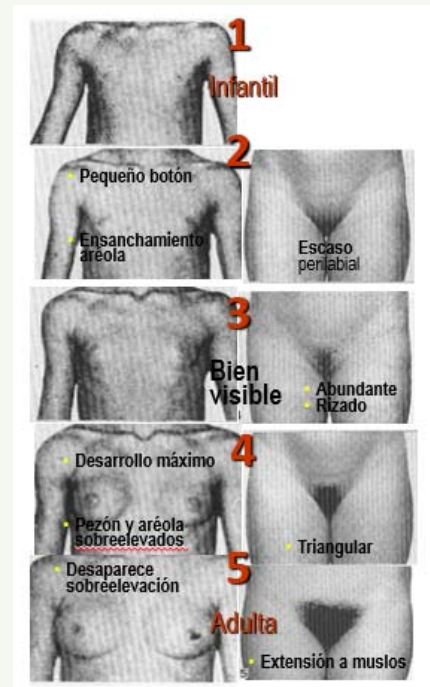


Figura 2. Estadios de Tanner

Fuente: Tanner JM. Growth at adolescence. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1962.

PUBERTAD EN LA NIÑA

Estadios de Tanner	Mamario	Vello genital
1	Prepuberal, no hay tejido mamario palpable. Protruye el pezón. Areola no pigmentada.	Prepuberal, no se diferencia del vello que cubre el abdomen.
2	Tejido mamario subareolar. Aumento del diámetro areolar.	Vello largo, pigmentado, en labios mayores.
3	Crecimiento de la mama y de la areola. Pigmentación areolar. La mama y la areola tienen un solo contorno.	Vello más oscuro y rizado, extensión a la sínfisis pubiana.
4	Mayor crecimiento de la mama, areola más pigmentada. Pezón y areola sobre elevadas por encima del nivel de la mama.	Vello oscuro, rizado, no sobre muslos.
5	Mama adulta, sólo hay prominencia del pezón.	Vello adulto, con extensión a zona medial de muslo.

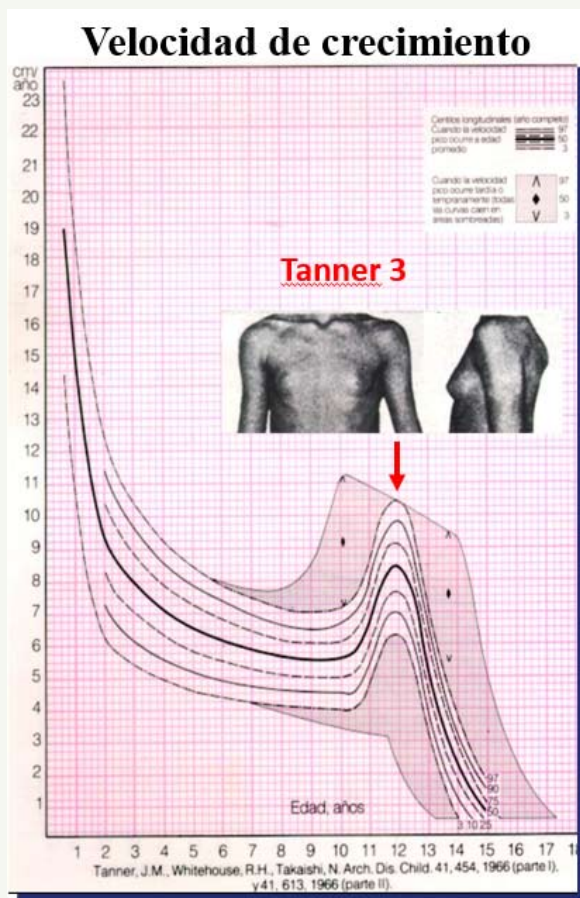


Figura 3. Velocidad de crecimiento

A nivel de los genitales externos, aumenta el tejido adiposo en el monte de Venus. Los labios mayores aumentan de tamaño y cubren los labios menores, los cuales también crecen y se pigmentan. El orificio himeneal se agranda; el himen se engrosa; la vagina se torna más húmeda, y el epitelio se espesa, madura y se hace rico en glucógeno. Las glándulas de Bartolino producen una secreción blanquecina, fisiológica. La vagina aumenta su longitud hasta 10–11,5 cm antes de la menarquia.²⁷

La menarquia es un evento tardío del desarrollo puberal; ocurre luego del estirón del crecimiento, generalmente entre un año y medio a dos años luego del inicio del desarrollo mamario (Tanner 2). La menarquia ocurre en estadio Tanner 3 o 4 del desarrollo puberal.

Además hay una maduración biológica estrechamente ligada al estadio puberal de Tanner. Esto se expresa en el crecimiento, que es de 20 a 25 cm en total. La máxima velocidad de crecimiento se produce en el estadio Tanner 3; es de 8,5 cm para el percentil 50 (figura 3), y ocurre previamente a la menarquia. El aumento de estrógenos estimula el crecimiento por acción directa sobre el cartílago e indirectamente estimula la producción hipotalámica del factor liberador de hormona de crecimiento (GHRH); así, aumenta la secreción hipofisaria de hormona de crecimiento (GH), y esta aumenta la síntesis del factor de crecimiento (IGF-1) hepático y su síntesis local a nivel del cartílago de crecimiento. Los altos niveles de estrógenos aceleran la maduración ósea y la senescencia del cartílago de crecimiento, por lo cual luego de la menarquia la velocidad de crecimiento disminuye. Promedialmente, el crecimiento luego de la menarquia es de 5 a 8 cm.^{1, 27}

Junto con la aceleración del crecimiento se produce un aumento de la masa grasa de distribución ginoide que ocurre luego del estirón del crecimiento puberal. También se produce aumento de la masa muscular y del contenido mineral óseo. Durante la pubertad se adquiere el 45 % del contenido mineral óseo, determinado por factores genéticos, hormonales que incluyen los metabolitos de la vitamina D, la paratohormona, la calcitonina y los estrógenos.¹

La edad ósea es un indicador muy preciso de la maduración biológica y se correlaciona más estrechamente con la etapa puberal que con la edad cronológica²⁸ (figura 4).

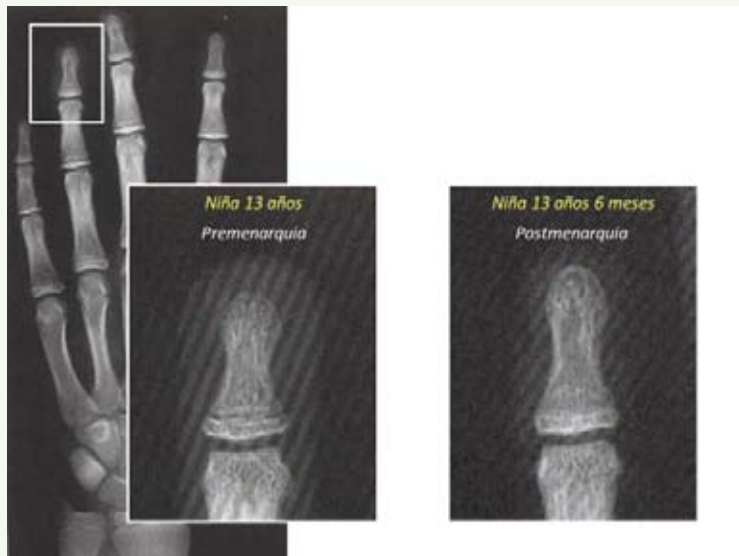
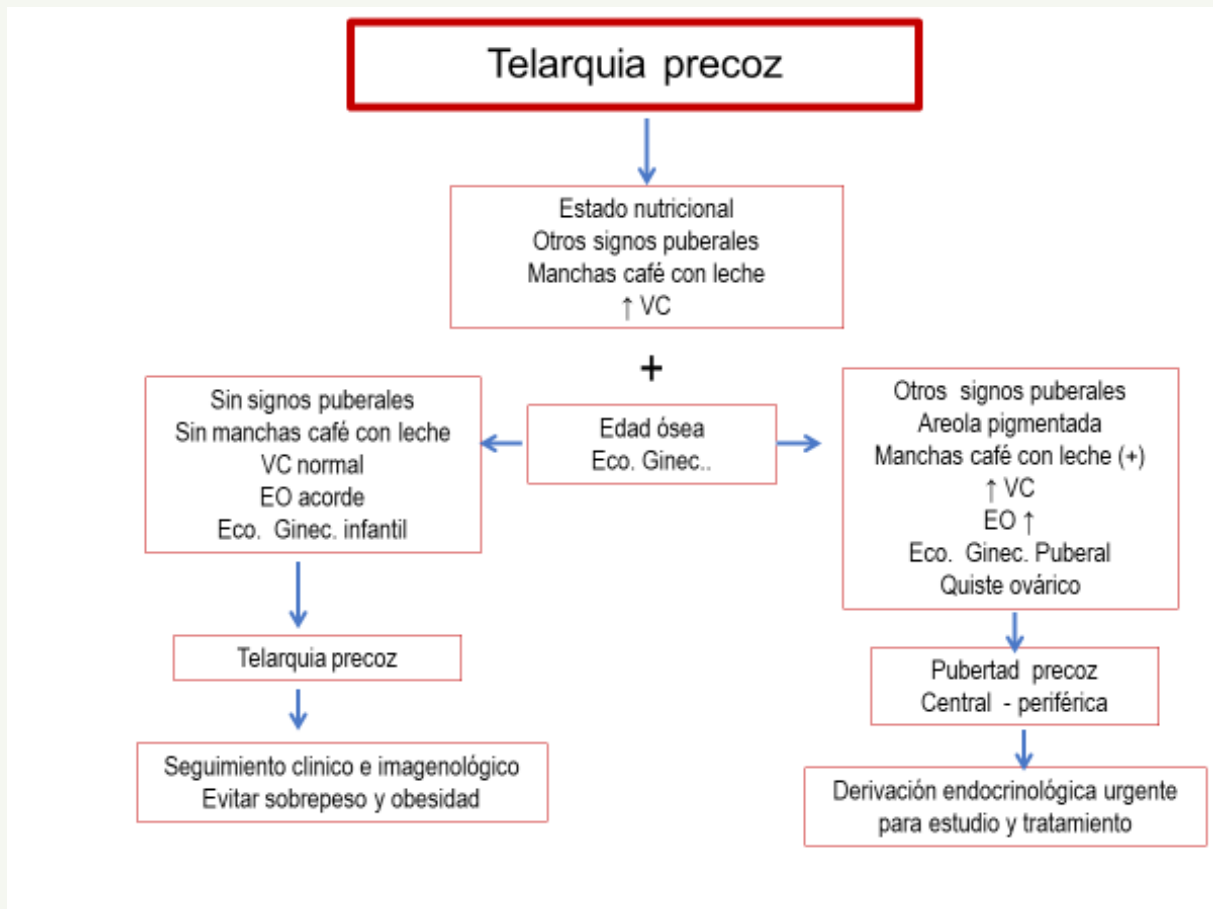


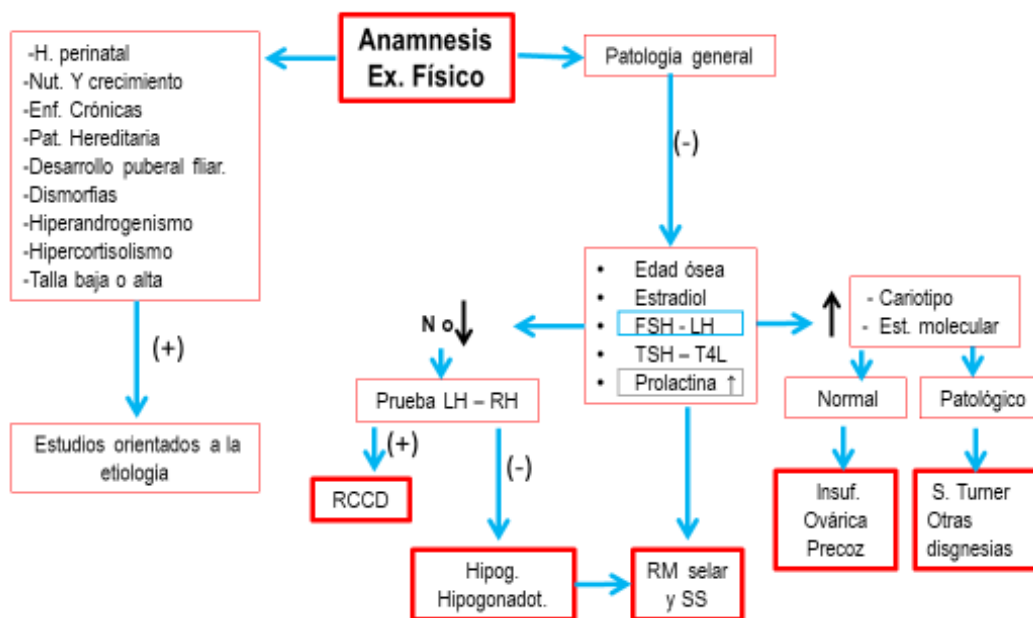
Figura 4. Valoración puberal: edad ósea.

Fuente: Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford, California: Stanford University Press; 1959.



Algoritmo 1

Retraso Puberal



Algoritmo 2

En suma

La pubertad es una etapa muy importante del desarrollo.

La anamnesis y el análisis semiológico adecuados son fundamentales para el diagnóstico de normalidad o sospecha de patología.

Es fundamental tener en cuenta:

Edad de inicio de los cambios puberales.

Evolución: progresión de los estadios puberales.

Armonía en la progresión de los estadios puberales entre sí (por ejemplo, desarrollo mamario avanzado sin pubarquia, estadio avanzado de pubarquia sin telarquia).

Talla y velocidad de crecimiento acordes al estadio puberal.

Presencia de dismorfias, talla baja o alta para la edad, hiposmia, anosmia, manchas café con leche.

Para su correcta evaluación es imprescindible el control clínico evolutivo, siendo este muchas veces el que permite confirmar determinados diagnósticos, fundamentalmente las presentaciones puberales límites de la normalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sepúlveda C, Mericq V. Mecanismos reguladores de la pubertad normal y sus variaciones. *Rev Med Clin Condes* 2011; 22(1):27-38.
2. Ojeda SR. Desarrollo sexual y pubertad. Pubertad normal. En: Pombo Arias M et al. (eds.). *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2009, cap. 42, pp. 473-480.
3. Berensztein E, Belgorosky A, Rivarola MA. Ontogenia del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En: M. Pombo Arias et al. (eds.). *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2009, cap. 9, pp. 120-125.
4. Cingolani HE, Houssay AB. Fisiología humana, 4.a reimp. Función endócrina del ovario. Cap. LIX., 1960, pp. 838-858. 5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Childh* 1969; 44(235):291-303.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Childh* 1970; 45(239):13-23.
7. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Thorkild IA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008; 121(Suppl 3).
8. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002; 110(4):752-757.
9. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002; 110(5):911-919.
10. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003; 111(1):110-113.
11. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002; 110(4):117-123.
12. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from pediatric research in office setting network. *Pediatrics* 1997; 99(4):505-512.
13. Gaete XV, Codner ED. Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77(5):456-465.
14. Burrows R, Leiva L, Mauricci A, Zvaighaft A, Muzzo S. Características de la pubertad de niñas escolares de la Región Metropolitana. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(1):21-5.
15. Jost A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1947; 36: 271-315.
16. Rubin LP. Embryology, developmental biology, and anatomy of the endocrine system. In: Taeusch, W. et al. (eds). *Avery's diseases of the newborn*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005, Cap. 88, Part XVII, pp. 1335-1345.
17. Sadler TW. *Lagman's medical embryology* (10th ed). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008, pp. 349-394.
18. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med* 2016;8(6):626-42. DOI: 10.15252/emmm.201606250
19. Márquez López Mato, A. Psiconeuroinmunoendocrinología. En: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. *Avances en endocrinología ginecológica y reproductiva*. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Ascune; 2012. Unidad I, cap. 1, pp. 23-30.
20. Labovsky M, Firpo C. El adipocito como órgano endócrino. Leptina-adiponectina. En: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. *Avances en endocrinología ginecológica y reproductiva*. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Ascune; 2012. Unidad I, cap. 7, pp. 90-100.
21. Teilmann G, Petersen J.H, Gormsen M, Damgaard K, Skakkebaek NE, Jensen TK. Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years. *Horm Res* 2009; 72(4):236-246.
22. Reynoso R. Disruptores endócrinos. En: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. *Avances en endocrinología ginecológica y reproductiva*. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Ascune; 2012. Unidad I, cap. 9, pp. 111-118.
23. Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, et al. Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls. *Reproductive Toxicology* 2017; 67:56-64.
24. Buttke DE, Sircar K, Martin C. Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003-2008). *Environ Health Perspect* 2012; 120(11):1613-8. DOI: 10.1289/ehp.1104748. Epub 2012 Aug 14.
25. Eyzaguirre FC, Bancalari R, Youlton R, Román R, Silva R, García H, et al. Pubarquia precoz: experiencia en 173 casos. *Rev Méd Chile* 2009; 137(1):31-38. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000100000>
26. Audí L, Granada ML. Gónadas: regulación de la biosíntesis esteroidea y de la gametogénesis. Métodos de exploración. En: M. Pombo Arias et al. (eds.). *Tratado de endocrinología pediátrica*, 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2002. Cap. 43.
27. Daldevich D, Giurgiovich AJ. Fisioneuroendocrinología de la pubertad. En: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. *Avances en endocrinología ginecológica y reproductiva*. 1.ª ed. Buenos Aires: Editorial Ascune; 2012. Unidad II, cap. 1, pp. 119-136.
28. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, 2d ed, Stanford University Press, 1959.

**DRA. VIVIANA
CRAMER**

Médica tocoginecóloga

Especialista en Ginecología Infanto Juvenil. Especialista en Endocrinología Ginecológica. Médica de planta Servicio Adolescencia del Hospital Dr. Cosme Argerich, CABA, República Argentina. Docente adscripta a la Universidad de Buenos Aires (UBA). Secretaria general de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (Sagij). draviviana@gmail.com

CUANDO LA PUBERTAD SE ATRASA

Resumen

Se hace una reseña de cómo debe posicionarse el profesional para abordar una consulta por retraso puberal en la niña, en la práctica cotidiana.

Palabras clave: retraso puberal, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipogonadismo hipergonadotrófico, amenorrea primaria.

Abstract

A review of how the professional should be positioned to address a consultation for delayed puberty in the girl, in the everyday practice.

Key words: delayed puberty, hypogonadotrophic hypogonadism, hypergonadotrophic hypogonadism, primary amenorrhea.

Introducción

El retraso puberal es una entidad de diagnóstico por exclusión, ya que hay que descartar otras patologías asociadas, en especial enfermedad celíaca.¹

Su incidencia aproximadamente está dentro del 2-3 %² y 3-5 %¹ de la población general; un 70 % en varones, con respecto a un 30 % en mujeres. El retraso puberal constitucional simple es la etiología más frecuente y en el 60-90 % de los casos hay una fuerte impronta familiar. La *observación clínica* meticulosa es de buena práctica, para no hacer diagnósticos apresurados.

La consulta por ausencia de menarca, con o sin caracteres sexuales secundarios, tiene como componentes la angustia, la ansiedad y preocupación por la fertilidad futura, tanto de la paciente como de su familia. Por eso hay que ser cuidadoso a la hora de estudiar y diagnosticar esta entidad, así como evitar estigmatizar y medicalizar procesos puberales que, tal vez, están dentro de la normalidad. Es imprescindible el conocimiento del tema y disponer de un *algoritmo de estudio*.

Homogenizando definiciones

La idea de pubertad retrasada (PR) engloba varios conceptos: PR propiamente dicha, pubertad detenida, ausencia o infantilismo sexual (hipogonadismo).

Pubertad retrasada (PR). Cuando no se ha iniciado el desarrollo puberal a una edad 2-2,5 DS por encima de la edad media de su aparición en la población de referencia. Con fines prácticos se utiliza la ausencia de caracteres sexuales secundarios después de los 13 años.

Pubertad detenida. Cuando la pubertad, iniciada tardíamente o no, no llega a completarse y transcurren más de 4-5 años entre su inicio y la menarquia.

Hipogonadismo. «Ausencia de pubertad» o «infantilismo sexual». Cuando la pubertad no llega a iniciarse.

Pubertad retrasada constitucional (PRC). Comienzo lento, velocidad de crecimiento lenta. Alta influencia genética familiar. Edad ósea menor que la edad cronológica.

Amenorrea primaria (AP). Ausencia de la menarquia después de los 18 años. En la actualidad, los consensos nacionales

e internacionales apoyan la idea de comenzar a estudiarla a partir de los 15 años.

Menarquia tardía (MT). Falta de menstruación entre los 16-18 años con presencia de caracteres sexuales secundarios.

Para optimizar el aprendizaje también se debe tener en cuenta algunas asociaciones entre la etiología y la clínica.³⁻⁵

Retraso puberal simple o constitucional (RPSC). Retraso temporal del comienzo puberal de causa idiopática o genética. Incidencia de 60 %. Diagnóstico de exclusión.

Retraso secundario a enfermedades crónicas. Es un hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, por la disfunción del eje secundario a otras enfermedades (enfermedad celíaca, diabetes, hipotiroidismo, trastorno de la conducta alimentaria).

Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente. La falla es central, hipotalámica o hipofisaria, 20 % en niñas.

Hipogonadismo hipergonadotrófico. La falla es periférica, a nivel gonadal, 25 % en niñas.

Práctica diaria

Una de las controversias en la práctica clínica es llegar al diagnóstico de una variante de la normalidad, como es el RPSC, e igual necesitar realizar intervención farmacológica transitoria, a los efectos de evitar las consecuencias psicológicas que influyen en la socialización (integración escolar deficiente) o prácticas deportivas (reducción de habilidades).⁵

Retraso puberal simple constitucional¹⁻⁵

Es una variante del crecimiento y desarrollo normal que consiste en el comienzo de la pubertad más allá de la media de la población.³ Existe antecedente familiar de pubertad retrasada en un 70 % de los casos, con un patrón de herencia dominante con penetrancia variable. Habitualmente son niños con talla baja desde los dos o tres años de edad, con velocidad de crecimiento normal durante el período

El retraso puberal es una entidad de diagnóstico por exclusión, ya que hay que descartar otras patologías asociadas, en especial enfermedad celíaca.

prepuberal, pero en los percentiles más bajos para la edad.¹ Presenta un patrón de crecimiento característico en el que se observa una escasa ganancia de talla en edades prepúbales (coincidiendo con el pico puberal de la mayoría de los compañeros) y un pico de crecimiento tardío cuando la mayor parte de la población está llegando a talla final.^{3,5} Son proporcionados y la adrenarquia también se retrasa. La edad ósea es inferior a la cronológica, pero concordante con la edad estatural. La mayoría de las niñas con RPSC inician la pubertad cuando alcanzan una edad ósea entre 11 y 13 años. A pesar del retraso del estirón puberal, generalmente la talla se recupera, aunque hay un pequeño porcentaje de pacientes que alcanzan una talla definitiva inferior a la prevista.¹ El RPSC en niñas es menos frecuente que en los varones. Es importante diferenciar el tejido mamario de la grasa mamaria (adipomastia). La presencia de vello pubiano, axilar o aumento del olor corporal no excluye la presencia de un retraso de la pubertad.¹

Características clínicas del retraso puberal simple constitucional^{3,4}

La pubertad no se retrasa más allá de la edad cronológica de 16 años en niñas y 18 años en niños.

- El inicio de la pubertad se corresponde mejor con la edad ósea (aproximadamente 11 años en mujeres y 12 años en varones). La edad ósea está

retrasada en el mismo grado que el retraso de la pubertad.

- El crecimiento prepuberal disminuye en la edad en la que debería iniciar pubertad.
- Hasta que no se inicia la pubertad, hormonalmente es difícil de distinguir el RPSC del déficit de gonadotropinas.
- Cuando se inicia la pubertad, la progresión puberal y el crecimiento avanzan a ritmo normal.
- Alcanzan la talla familiar.
- No hay patología subyacente.
- En un 50 % de casos existe historia familiar de RPSC.

Las otras causas de retraso puberal ya fueron referidas en la clasificación según su etiología en amenorrea primaria hiper e hipogonadotrófica. Se pospone su presentación para una próxima entrega de la revista.

¿Cómo abordar a estas pacientes dentro del encuadre de la consulta?¹⁻⁴

En la mayoría de los casos la pubertad retrasada es una variante de la normalidad, pero también puede ser la manifestación de enfermedad grave.

Con fines pedagógicos se presenta la consulta¹ en tres niveles:

NIVEL 1. *La historia clínica.* Su objetivo es identificar aquellos síntomas de alerta que nos orienten a una posible etiología.³

Se deben descartar enfermedades crónicas; secuelas sobre el sistema nervioso central (hipóxico, traumática, infecciosa, radio o quimioterapia); trastornos del apetito; exceso de ejercicio; trastornos psicológicos; antecedente de criptorquidia; uso de drogas; manifestaciones de hipertensión endocraneal (cefalea, trastornos visuales) o de compromiso neurohipofisario (polidipsia, poliuria, nicturia, enuresis secundaria), e hipotiroidismo. Se debe conocer la edad de menarquia materna, estirón puberal del padre y de hermanos, historia familiar de infertilidad y alteraciones del olfato.

La *anamnesis* es soberana, no solo para aproximarnos al diagnóstico, sino para acotar el pedido de estudios complementarios innecesarios, evaluar el impacto

de esta entidad sobre el desenvolvimiento dentro del área psicosocial de nuestra paciente, y el armado de una estrategia y algoritmo de estudio para el profesional a cargo. Es necesario recolectar algunos datos:

- Gestación, parto y eventos neonatales.
- Patrones y curva de crecimiento.
- Enfermedades previas médico-quirúrgicas crónicas, autoinmunes o endocrinológicas y sus tratamientos.
- Traumatismos craneales.
- Traumatismos genitales.
- Desarrollo psicomotor, capacidad olfativa y visual.
- Hábitos alimentarios y de ejercicio.
- Historia familiar de retraso puberal; edad de desarrollo puberal parental.
- Talla parental.
- Historia de infertilidad o anosmia en la familia; consanguinidad.

NIVEL 2. El *examen físico* es una segunda instancia de valor incalculable para completar nuestra sospecha diagnóstica.

El primer paso es confirmar que la pubertad no se ha iniciado, o sea, la ausencia de caracteres sexuales secundarios. Grado de desarrollo puberal (estadios de Tanner).

Si el retraso puberal se asocia a retraso de la velocidad de crecimiento, hay que descartar otras enfermedades endócrinas. La *curva de crecimiento* es un estudio clave, ya que el patrón de crecimiento del RPSC es característico y es la causa más habitual de pubertad retrasada. Se debe evaluar talla; velocidad de crecimiento; índice de masa corporal; relación de los segmentos corporales; envergadura (no debe exceder en más de 5 cm a la talla); hábito eunucoide, característico de los hipogonadismos; rasgos faciales, manchas café con leche; vitiligo; pigmentación (déficit enzimático suprarrenal); agudeza visual, volumen tiroideo, exploración abdominal, neurológica, de campos visuales y de sentido del olfato. La detección de signos de alerta nos ha de orientar hacia una posible etiología.

NIVEL 3. Exámenes complementarios

La *edad ósea* (EO) es un fuerte marcador y punto de inflexión de trastorno de la pubertad. El RPSC, la patología crónica, las endocrinopatías y los hipogonadismos presentan habitualmente un *retraso* de EO de 1 a 4 años. Una talla normal baja con ralentización reciente y EO inferior a 11 años en una niña es muy sugerente de retraso puberal simple; por el contrario, la ausencia de signos puberales a una EO de más de 11 años en las niñas y de más de 13 años en los niños es muy sugerente de hipogonadismo.^{2,5}

En la *ecografía pelviana* el volumen ovárico mayor de 2 ml y la longitud uterina mayor de 35 mm son indicadores de inicio puberal inminente. Es una técnica difícil de interpretar, ya que se la considera operador-dependiente.³

Pruebas de laboratorio iniciales encaminadas a descartar enfermedades crónicas y a determinar los niveles basales de gonadotrofinas (FSH, LH) y de esteroides gonadales. En general la LH es mejor marcador de inicio puberal que la FSH y esta última es más sensible para daño gonadal que la LH. La solicitud de *estudios y/o pruebas funcionales* dependerá de la anamnesis, examen físico y EO.² Ante la sospecha de patología crónica asociada, el analítico estará orientado hacia esa dirección.

Un aspecto fundamental de la evaluación del retraso puberal, pero especialmente complejo, es la valoración del eje HHG. El diagnóstico de hipogonadismo hipergo-

nodotrófico se establece al encontrar FSH y LH elevadas y esteroides sexuales muy bajos. En estos casos, está indicado realizar un cariotipo. Sin embargo, el RPSC y el hipogonadismo hipogonadotrófico aislado plantean serias dificultades en su diagnóstico, especialmente en etapas iniciales. No existe una prueba específica para su diferenciación; en general es necesario establecer un período de observación clínica. La determinación de LH matinal con radioinmunoanálisis ultrasensible permite diagnosticar pubertad inicial.¹ Los niveles séricos de testosterona y estradiol son de escasa utilidad en las fases iniciales de la pubertad, ya que sus niveles séricos se sitúan, con frecuencia, por debajo del límite de detección de la mayoría de los inmunoanálisis. Un estradiol superior a 20 pg/ml habitualmente sugiere inicio puberal.³

El principal problema de diagnóstico diferencial se plantea entre el RPSC y el hipogonadismo hipogonadotrófico (sobre todo si es parcial, aislado e idiopático) cuando la EO del paciente está retrasada por debajo de las edades en que normalmente se inicia la pubertad; en muchos casos, solo el tiempo y la evolución espontánea de la pubertad permitirán excluir o confirmar, definitivamente, el hipogonadismo.² En niñas valores de hormona antimülleriana mayores de 110 pmol/L se han asociado a RPSC. Es un buen marcador de reserva ovárica.³ En los pacientes con retraso constitucional la adrenarquia también se atrasa en relación con su edad cronológica, no así en los déficits de gonadotrofinas; de modo que las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona DHEA-S, andrógeno de origen exclusivo suprarrenal y marcador de la adrenarquia, están bajas en pacientes con RPSC y son normales en el déficit aislado de gonadotrofinas. Se han propuesto diversas pruebas dinámicas para discriminar entre RPSC y déficit aislado de gonadotrofinas; la mayoría, de dudosa utilidad. El incremento > de 7,5 UI/L de LH (RIA convencional policlonal) posterior a la administración de 100 microgramos de GnRH precede a los signos físicos de maduración sexual en menos de un año. La estimulación con agonistas de GnRH también puede ser discriminativa.¹ Además de las técnicas de imagen ya mencionadas, la radiografía de puño para valorar la maduración ósea y la ecografía ginecológica, se realizará resonancia magnética en pacientes con alteraciones

del SNC; si no existe sintomatología, algunos estudios recomiendan retrasarla hasta los 15 años.¹

Tips para llevarse a casa

- La PR es una entidad cuyo control en el tiempo determina qué estudios realizar.
- La ausencia de telarca a los 13 años en las niñas o la detención de progresión en los próximos 5 años determinan su definición.
- El RPSC es un diagnóstico de exclusión.
- Siempre descartar enfermedad crónica como etiología.
- La edad ósea en pacientes con hormona de crecimiento (GH) insuficiente o hipotiroidismo suele ser menor a la media.
- El retraso constitucional del crecimiento y la pubertad es una variante de la normalidad que constituye la causa más frecuente de pubertad retrasada.
- La anamnesis y la exploración física son claves para la orientación etiológica de la pubertad retrasada y permiten ahorrar exploraciones innecesarias.
- Mediante el análisis de gonadotropinas descartamos el hipogonadismo hipergonadotropo y con analíticas generales, el hipogonadismo funcional. No hay ninguna prueba que nos permita diferenciar el hipogonadismo hipogonadotrófico del retraso constitucional.
- Ante una sospecha de retraso constitucional del crecimiento, la actitud más correcta es la observación por 6–12 meses, pero si hay afectación psicológica se puede iniciar un tratamiento estimulador.^{3,5}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Retardo puberal: casos clínicos. Indicaciones de la metformina en Pediatría. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016, pp. 165–83.
2. Asociación Española de Pediatría. Portal de formación. Disponible en: https://continuum.aeped.es/files/guias/Material_descarga_unidad_2_endocrinologia.pdf
3. Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral* 2015; XIX(6):389–410.
4. Oizerovich S, Labovsky M. Pubertad retrasada y amenorrea primaria En: Lewitan G. *Ginecología de niñas y adolescentes: diagnóstico, tratamiento y prevención*. Buenos Aires: Journal; 2013. Cap. 19, pp. 155–162.
5. Boquete H, Suárez M, Azaretzky M, Llano M: «Pubertad retrasada», en Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (Sagij): *Tratado de ginecología infanto juvenil*, Buenos Aires: Journal; 2014. Cap. 3, pp. 143–154.



FREEMAGES.COM

CASO

1

Comentarios:

María Inés Martínez

Médica ginecotocóloga
Fellow de la Federación Internacional
de Ginecología Infanto Juvenil (FIGIJ)
inesmartinez52@gmail.com

Motivo de consulta:

Vello pubiano

● INCORRECTA

● CORRECTA

Niña de 6 años (a) y 2 meses (m), producto de primer embarazo normal, con parto a las 38 semanas. PRN: 3400 g. y LRN: 50 cm, que consulta por vello pubiano (figura 1) de 2 meses de evolución, que se asocia a sudoración apócrina y aumento de la velocidad de crecimiento (figura 2). No consumo de esteroides ni probables disruptores endócrinos. Niega desarrollo mamario (figura 3).

Sin otros antecedentes personales a destacar.

Con antecedentes familiares:

- Madre talla 1,69 m; menarca a los 12 años.
- Padre talla 1,71 m.

Al examen:

Peso: 26,4 kg (p93). Talla: 1,25 m (p95). IMC: 16,9 kg/m² (p84).

Axilas: Sudoración apócrina; no axilarca.

Mamas: Tanner 1.

Genitales externos de características infantiles. Vello pubiano Tanner 2; no clitoromegalia.

Se realizaron los siguientes exámenes:

Ecografía ginecológica: Útero 31 x 12 x 18 mm. Endometrio indetectable. Ovario izq. 15 x 9 mm. Ovario der. 16 x 8 mm. Ecoestructura normal.

Edad ósea: 8a 10m.

1. Dados los hallazgos clínicos ¿qué planteo diagnóstico realiza?

- Pubertad precoz central. ●
- Pubarquia precoz. ●
- Tumor suprarrenal. ●



Figura 1

JUSTIFICACIÓN

Se define la pubarquia precoz como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años, en ocasiones asociado a acné y/o sudoración apócrina, sin otros signos de desarrollo puberal ni de virilización, a veces con incremento en la edad ósea hasta 2 DS y aumento en la velocidad de crecimiento.¹

La ausencia de telarca y elementos de impregnación hormonal en la ecografía alejan el diagnóstico de gonadarquia y, por ende, de la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, o sea, de una pubertad precoz central.

Height-for-age GIRLS

5 to 19 years (percentiles)

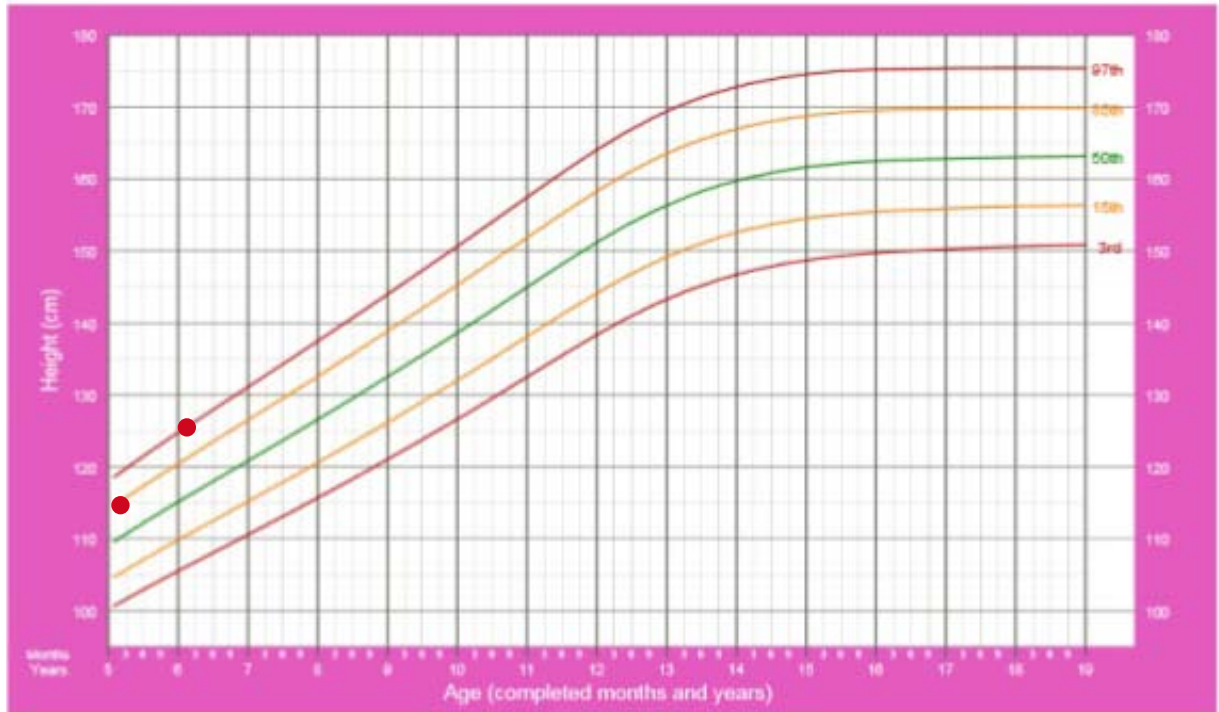


Figura 2

La falta de signos de virilización, tales como la clitoromegalia y cambios en la voz asociados a una evolución muy rápida, aleja el diagnóstico de un tumor productor de andrógenos.

No hay antecedentes de consumo o contacto con disruptores endócrinos, lo que hace presumir que el origen no es exógeno.

2. ¿Qué otros estudios paraclínicos solicita para aclarar la etiología?

- a. Valoración del eje tiroideo. ●
- b. Dosificación de andrógenos. ●
- c. Valoración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. ●

JUSTIFICACIÓN

Dado el hiperandrogenismo clínico (vello pubiano y sudoración apócrina) se solicitaron andrógenos, que mostraron valores superiores a lo normal para la edad según la referencia del laboratorio.

DHEA-S: 230 (N: 2,5-140 ug/dl)
17 OH progesterona: 24.80 (N: 0.14-1.88 ng/ml)



Figura 3

Androstenediona: 3.08 (N: 0.03-0.8 ng/ml)

Testosterona libre: 0.76 (N: 0.07-0.6 pg/ml)

La d-hidroepiandrosterona sulfada (DHEA-S) es un marcador de origen suprarrenal, cuya elevación en las niñas marca el inicio de la adrenarca, o sea, la «pubertad de la suprarrenal», como es en este caso. Cuando el incremento es exageradamente elevado, más de 3 veces el valor máximo de referencia para la edad y sexo, orienta al planteo de un tumor productor de andrógenos.



La 17-OH progesterona (17OHP) elevada es un indicador del déficit enzimático de la 21 hidroxilasa que provoca un bloqueo en la biosíntesis de testosterona, lo que lleva a la acumulación de 17OHP. Sultan² plantea el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) o de inicio tardío cuando la 17-OHP basal es > 2,00 ng/ml o cuando aumenta > 12,00 ng/ml después de la prueba de estimulación con ACTH. Con el resultado obtenido, francamente elevado, podemos plantear este diagnóstico. Cuando los valores son discretamente elevados se recurre a la prueba de estimulación con ACTH; si a los 60 minutos existe una respuesta exagerada, se confirma el diagnóstico de HSCNC. Siempre se deberá tomar en cuenta los valores de referencia del laboratorio que informa, ya que no existe consenso.

La ausencia de telarca y elementos de impregnación hormonal a nivel genital interno hace que no sean necesarias las dosificaciones de E2, FSH, LH y prolactina en forma inicial; lo mismo ocurre con las dosificaciones de hormonas tiroideas, ya que la niña no tiene síntomas ni antecedentes familiares.

3. El diagnóstico definitivo de HSCNC ¿requiere del estudio genético?

- a. NO. ●
- b. SÍ. ●

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico definitivo se basa en la determinación del defecto genético; la mayoría de los casos se deben a alteración molecular de la 21 hidroxilasa (CYP21A2). Con una incidencia de 1 en 1000 individuos en población general. Las alteraciones genéticas que causan las formas no clásicas afectan en menor grado la actividad de la enzima, no afectando en forma significativa la secreción de cortisol o mineralocorticoides.³

A la edad de la paciente, no es imprescindible su realización. Sí lo será cuando llegue a la edad reproductiva, para el consejo genético, ya que permite documentar las mutaciones graves que se encuentran en el 40 % de los pacientes con déficit de 21 hidroxilasa no clásica, con expresividad clínica, por lo que es conveniente advertir, sin atemorizar, a los padres de la conveniencia de revalorar a la niña en el futuro.

4. ¿Qué conducta sigue?

4.1. Constituye un equipo interdisciplinario integrado por especialistas en pediatría, endocrinología infantil, ginecología pediátrica y psicología.

- a. NO. ●
- b. SÍ. ●

JUSTIFICACIÓN

Es importante que el seguimiento se realice en equipo, pues permite una adecuada atención que contemple los aspectos biopsicosociales. Entre ellos, la prevención de *bullying*. Los cambios físicos evidentes provocados por el hiperandrogenismo la dejan vulnerable frente a su grupo de pares. También tiene un IMC en P84, lo que requiere el control y asesoramiento de un estilo de vida saludable que incluya ejercicio y alimentación adecuada. La condición de sobrepeso contribuye al hiperandrogenismo y favorece la evolución a síndrome de ovario poliquístico con las consecuentes repercusiones a lo largo del curso de vida prevenibles con la modificación de hábitos.

4.2. ¿En cuánto tiempo planifica la siguiente consulta?

- a. En 12 meses. ●
- b. En 6 meses. ●
- c. En 3 meses. ●

JUSTIFICACIÓN

El siguiente control se realizará en 3 meses. Se evaluará la evolución de la pubarquia y la velocidad de crecimiento; si disminuye la velocidad de crecimiento, mejora los hábitos con la consecuente disminución del IMC y continúa sin desarrollo mamario, se citará en 6 meses y se advertirá sobre motivos que obliguen a anticipar la consulta. En cada nueva cita se revalorará realizar intervenciones destinadas a frenar la progresión a una eventual pubertad precoz central.

4.3. Con respecto al tratamiento farmacológico, la endocrinóloga puede indicar:

- a. Antiandrógenos. ●
- b. Agonistas de GnRH. ●
- c. Corticoides. ●

El fundamento del tratamiento con glucocorticoides⁴ es suprimir el exceso de andrógenos y de precursores esteroideos que se producen como consecuencia del déficit enzimático de la 21 hidroxilasa, con un objetivo en la edad

pediátrica: evitar la aceleración de la edad ósea y así conseguir una talla adulta adecuada a su talla genética. No existe evidencia científica que avale el tratamiento de forma sistemática con corticoides en la HSCNC. Las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología⁵ recomiendan el inicio de glucocorticoides en niñas con pubarquia precoz y/o velocidad de crecimiento acelerada con una edad ósea avanzada en 2 o más años, con la finalidad de preservar la talla final. Tal como es el caso de esta paciente.

Por estar en edad pediátrica, se hará con hidrocortisona a dosis bajas, generalmente la mitad de lo usado en la forma clásica, 8–10 mg/m²/día, distribuida en 2–3 tomas al día. Dosis más elevadas afectarían el crecimiento y adquiriría hábito Cushingoide. La prednisona y la dexametasona solo se emplearán una vez finalizado el crecimiento.

No recomiendan el uso de corticoides en niñas asintomáticas con diagnóstico genético por antecedente familiar, o en niñas con pubarquia prematura, pero con edad ósea acorde a la cronológica.

El tratamiento glucocorticoideo se finalizará a los 2–3 años de la menarca y en caso de persistir síntomas por el hiperandrogenismo el uso de anticonceptivos hormonales resulta eficaz.⁵ ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merino P. Trastornos endócrinos de la pubertad en la niña y adolescente. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24(5):857–865. Disponible en: http://www.spog.org.pe/web/phocadownloadpap/TRASTORNOS_ENDOCRINOS_EN_LA_PUBERTAD.pdf
2. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa, N, Paris, F. Disorders of puberty. Elsevier. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics and Gynecology* 2017. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004>.
3. Leung AKC, Robson WLM. Premature adrenarche. *Journal of Pediatric Health Care* 2008; 22(4):230–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2007.07.002>
4. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3(Suppl). doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.98
5. Speizer PW, Azziz R, Baskin LS *et al*. Congenital adrenal hiperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4133. doi: 10.1210/jc.2009–2631.

CASO

2

Comentarios:

Gabriela Fernández

Médica ginecóloga
Fellow de la Federación Internacional de Ginecología
Infanto Juvenil (FIGIJ)
isnardiga@hotmail.com

Motivo de consulta:

Botón mamario, mastalgia y flujo

● INCORRECTA

● CORRECTA

Paciente de 6 años y 2 meses, procedente de Montevideo. MC: Enviada por pediatra por botón mamario, mastalgia y flujo.

EA: Embarazo y parto normales; peso al nacer 3300 g. Buen crecimiento y desarrollo hasta el momento actual.

Cursando primer año de primaria con buen rendimiento. Sedentaria.

Hábitos alimentarios: Jugo de soja 200 cm³ al día e ingesta de pollo diariamente.

AF: Madre menarca a los 11 años y hermana a los 12.

Examen físico: PA 90/50. Talla en percentil 28, IMC 18.

Telarca II (figura 1); pubarca I.

Genitales externos acorde a la edad, sin secreciones patológicas.

Se realizó:

Ecografía ginecológica, que informó ausencia de elementos de impregnación hormonal.

FSH 2.3 IU/L (1.4–7.0)

LH 0.2 IU/L (2.0–16.6)

E2 15 pg/ml (7.0–37)

PRL 12.5

TSH 3.0

DHEA-S 45ng/dl (45–1904)

Edad ósea: 7 años

1. ¿Qué planteos diagnósticos clínicos realiza?

- a. Pubertad precoz. ●
- b. Telarca precoz. ●

JUSTIFICACIÓN

Se define telarca precoz a la presencia de desarrollo mamario antes de los 8 años de edad. Condición clínica caracterizada por el desarrollo mamario aislado, en ausencia de otros signos clínicos de maduración sexual. Su prevalencia es de aproximadamente 5 % en las niñas menores de 8 años, 60 % antes de los 2 años, con mayor frecuencia entre los 3 y los 12 meses. Aumenta en aquellas que presentan sobrepeso u obesidad.

Puede ser uni (figura 2) o bilateral, fluctuante, en su mayoría autolimitada.

2. ¿Influyen los hábitos alimentarios en estas pacientes?

- a. No guarda relación con la alimentación. ●
- b. Sí, influyen. ●

JUSTIFICACIÓN

Si bien los mecanismos fisiopatológicos son desconocidos, se mencionan algunas hipótesis, como el aumento de la sensibilidad mamaria a los estrógenos, el incremento de los niveles de estradiol, el incremento de alimentos que podrían contener estrógenos y la activación parcial transitoria del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Las fórmulas infantiles a base de soja, como es el caso del jugo que ingiere la paciente diariamente, contienen fitoestrógenos (estrógenos naturales de origen vegetal), con efecto estrogénico débil capaz de determinar alteraciones del desarrollo mamario en niñas pequeñas.

Otra hipótesis vincula el alarmante aumento del sobrepeso/obesidad infantil, asociado al sedentarismo y malos hábitos alimentarios con la consecuente obesidad visceral



Figura 1



Figura 2

e insulinoresistencia (IR), lo que lleva a un incremento de los estrógenos a través de dos mecanismos:

1. por disminución de SHBG a nivel hepático, aumentan los esteroides sexuales libres y también su unión al receptor de estrógenos;
2. aumenta la síntesis de andrógenos ováricos, los que por conversión periférica por acción de la aromatasa también pasan a estrógenos.

3. ¿Le parece útil evaluar la edad ósea?

- a. No. ●
- b. Sí. ●

JUSTIFICACIÓN

La edad ósea es una medida del desarrollo, de la madurez fisiológica, de la rapidez con que la niña está progresando hacia la madurez. El inicio y la progresión de la pubertad se correlacionan con la edad ósea y no con la cronológica; por lo tanto su medición es importante en la evaluación de las niñas con diagnóstico de telarca precoz y pubertad precoz.

4. ¿Qué conducta plantea en esta paciente?

- a. Realizar inhibición de eje HHG. ●
- b. Mantener una conducta expectante, suspender ingesta de pollo y soja, y vigilar en 3 meses. ●

JUSTIFICACIÓN

Es muy importante que el médico tranquilice a la paciente y a su familia, les informe la benignidad del proceso y jerarquice la importancia del control evolutivo.

Mantener una conducta expectante y vigilante como se realizó en el caso clínico tratado, con resolución espontánea luego de la disminución de aquellos alimentos con fitoestrógenos, sumado a modificar hábitos alimentarios e incorporar ejercicio a los efectos de disminuir la IR, siempre alerta a la aparición de signos y síntomas que hagan sospechar la evolución a una pubertad precoz central. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Bustos P, Amigo H, Muzzo S, Ossa X. Telarquia y estado nutricional: estudio epidemiológico en dos grupos étnicos. Rev Med Chile 2009; 137:1301-1308.
- Mericq V, Kraus J. Telarquia precoz en la niñez: causas y estudio. Rev Med Clin Condes 2015; 26(1):94-98.
- Soriano L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr (Barc) 2011; 74(5):336.e1-336.e13.



CASO

3

Comentarios:

María Laura Close

Médica endocrinóloga

malalaclose@hotmail.com

Motivo de consulta:

Ausencia de menarca

● INCORRECTA

● CORRECTA

FP. Sexo femenino 15 años 11 meses, procedente de Canelones.

Enfermedad actual: Producto de 1.ª gestación; embarazo bien controlado y bien tolerado. Parto vaginal de término, peso recién nacido 3760 g y talla 50 cm.

Sin patología perinatal. Relata buen crecimiento y desarrollo neuromadurativo.

Sin antecedentes patológicos a destacar.

Niega aparición de caracteres sexuales secundarios.

No trastornos de la alimentación. No realiza ejercicio. No alteraciones del olfato.

Vive con ambos padres. Buen medio socioeconómico. Cursando 4.º año liceal; buena escolaridad.

Antecedentes familiares: Talla padre 1,60 m; talla madre 1,57 m. Menarca materna 15 años. Talla objetivo genética (TOG) 1,52 + 0,10 m

Examen físico: Peso 44 kg; talla 1,46 m (p3-p10); IMC 20.

Proporciones corporales normales. No dismorfias.

Piel y mucosas normales.

Cuello: No se palpa tiroides.

No vello axilar.

Mamas: Se palpa disco mamario retroareolar bilateral.

Vello púbico Tanner 1.

Genitales externos: Femeninos. Clítoris s/p.

Resto s/p.

De la paraclínica se destaca:

FSH 3,2 mIU/ml (2,6-17,0)

LH 0,97 mIU/ml (0,8-8,8)

Estradiol menor 10 pg/ml (17-133)

TSH 3,90

T4 libre 1,10 (normal)

Prolactina 13 ng/ml (3-23)

Ac transglutaminasa negativos

Ecografía ginecológica: Útero de características prepuberales. Línea endometrial fina.

OD: 15 x 9 cm³. OI: 17 x 12 cm³ pequeños con algunos folículos.

1. ¿Qué planteos diagnósticos clínicos realiza?

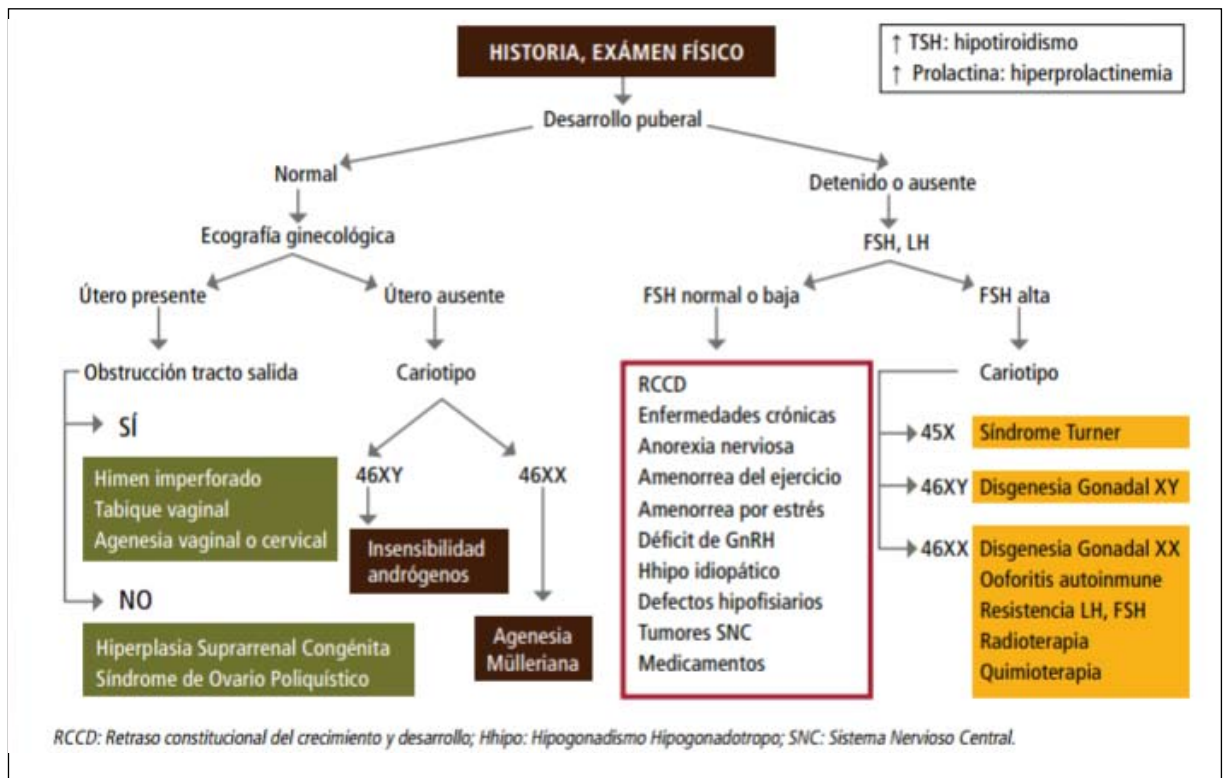
- a. Amenorrea primaria. ●
- b. Retraso puberal o pubertad retrasada. ●

JUSTIFICACIÓN

El retraso puberal o pubertad retrasada se define como la ausencia de caracteres sexuales secundarios a los 13 años en una niña. Afecta a un 3-5 % de la población y es más frecuente en niños que en niñas.

Se descarta el diagnóstico de amenorrea primaria, porque no cumple con su definición: ausencia de menarca a los 14 años sin caracteres sexuales secundarios o a los 16 años con caracteres secundarios.

ALGORITMO DE ESTUDIO DE UNA PACIENTE CON AMENORREA PRIMARIA



Fuente: Merino PM. Trastornos endócrinos de la pubertad en la niña y adolescente. Rev Med Clin Condes 2013; 24(5):857-865.

2. ¿La pubertad retrasada implica siempre una patología?

- a. SÍ. ●
b. NO. ●

JUSTIFICACIÓN

Puede tratarse de una variante normal como es el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) o puede tener una causa patológica. Dentro de las etiologías patológicas hay que descartar que sea secundario a una enfermedad crónica o a un hipogonadismo.

3. ¿Las causas patológicas de PR son las más frecuentes?

- a. SÍ. ●
b. NO. ●

JUSTIFICACIÓN

Las causas que pueden provocar una PR son múltiples. En ambos sexos la causa más frecuente es el RCCD, que representa el 30 % de los casos de PR en niñas.

4. ¿Solicitaría otra paraclínica?

- a. SÍ. ●
b. NO. ●

JUSTIFICACIÓN

Esta paciente presentó los siguientes resultados:

Edad ósea: 12 años (retrasada).

El RCCD, la patología crónica, las endocrinopatías y los hipogonadismos presentan habitualmente un retraso de edad ósea de 1 a 4 años.

RM con contraste con enfoque selar (hipotálamo-hipofisaria): normal.

En el caso de hipogonadismo hipo o normogonadotrófico hay que descartar algún proceso tumoral o infiltrativo que afecte a la región hipotálamo-hipofisaria.

5. ¿Es necesario solicitar cariotipo?

- a. SÍ. ●
b. NO. ●



JUSTIFICACIÓN

La realización de un cariotipo estaría indicada en caso de hipogonadismo hipergonadotrópico, donde la alteración es a nivel gonadal.

6. ¿Cuál es el principal diagnóstico diferencial de un RCCD?

- a. Hipogonadismo hipergonadotrópico. ●
- b. Hipogonadismo hipogonadotrópico. ●

JUSTIFICACIÓN

El principal problema de diagnóstico se plantea entre el RCCD y el hipogonadismo hipogonadotrópico. En muchos casos solo el tiempo y la evolución espontánea de la pubertad permitirán excluir o confirmar definitivamente el hipogonadismo. El diagnóstico de RCCD es un diagnóstico de exclusión.

7. ¿Es necesario siempre indicar tratamiento farmacológico?

- a. SÍ. ●
- b. NO. ●

El RCCD se considera una variante de la normalidad, por lo cual, en la mayoría de los casos, una clara explicación al paciente y su familia es suficiente. En el caso de que existan repercusiones psicológicas o sociales se podrá iniciar tratamiento con dosis bajas y crecientes de estrógenos para lograr inducción de la pubertad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMcp1109290
2. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev* 2010; 31(5):189-95. doi: 10.1542/pir.31-5-189
3. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9):3056-67. doi: 10.1210/jc.2012-1598
4. De Luca F, Argente J, Cavallo L, *et al.* Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (Suppl 2):953-7.







CASO

4

Comentarios:

Graciela Beriao

Médica endocrinóloga
Ex Prof. Adj. de la Cátedra de Endocrinología
y Metabolismo.

gracielaberiao@hotmail.com

Motivo de consulta:

Ausencia de desarrollo puberal

● INCORRECTA

● CORRECTA

GP. Sexo femenino. 16 años. Cursa 2.º año liceal.
MC. Ausencia de desarrollo puberal.
No desarrollo mamario; no vello axilar ni pubiano; no menarca.
AEA. Producto de 1.ª gestación, embarazo sin complicaciones. Parto instrumental, de término. Peso 3450 g. Talla 47 cm.
Valorada en la infancia por desnutrición crónica: no incremento ponderal; crecimiento en talla lento, en percentiles bajos.
Retardo en el desarrollo psiconeuromuscular.
Infecciones urinarias y otitis media supuradas a repetición en la infancia.
Control pediátrico hasta los 12 años. Sin controles posteriores.
AF. Madre 44 años, sana. Talla 160 cm. Menarca a los 12 años.
Padre sano; talla 168 cm. Talla objetivo genética $157,5 \pm 10$. Examen físico. Peso 30 kg; talla 132 cm (Z score $-4,5$), muy por debajo del percentil 3 (figura 1). IMC 17,24 (Z score -2) entre p3 y p15 (figura 2). PA 110/60 mm.
Se destaca: Cuello alado, implantación baja del cabello, tórax en escudo, cúbito valgo, acortamiento del 4.º metacarpiano.
Cuello: Tiroides palpable.
Axilas: No sudoración con olor apocrino; no vello.
Mamas: Tanner 1.
Genitales: Femeninos; no vello pubiano.
Resto s/p

Paraclínica

FSH. 172,5 mUI/ml (2,6–17)
LH. 50 mUI/ml (0,8–8,8)
Estradiol: < 10 pg/ml (17–133).
Edad ósea: 11 años.
Cariotipo: 45 X0, monosomía del X.
Ecografía pelviana: Útero en AVF, 24 x 7 x 13 mm. Estructura homogénea.
LE. Indetectable. Ovarios no visibles.
Glucemia 85 mg/dl.
TSH. 3,24 mUI/l. Ac. Antiperoxidasa: 115.
25 OH Vitamina D: 26 ng/ml.
Ac. Antitransglutaminasa y antiendomiso negativos.

Tratamiento

Asesoramiento a la paciente y su familia.
Apoyo psicológico.
Inducción de la pubertad.

Preguntas

1. Clínicamente ¿qué diagnósticos plantea?

- a. Hipogonadismo hipergonadotrófico. ●
- b. Hipogonadismo hipogonadotrófico. ●

JUSTIFICACIÓN

En esta paciente, que a los 16 años no ha tenido la menarca, se hace diagnóstico de amenorrea primaria. Con ausencia de caracteres sexuales secundarios (impuberismo). Se agrega una talla baja, la cual se define como una talla por debajo del percentil 3 ($< -2,5$ D. S de la media para edad y sexo).

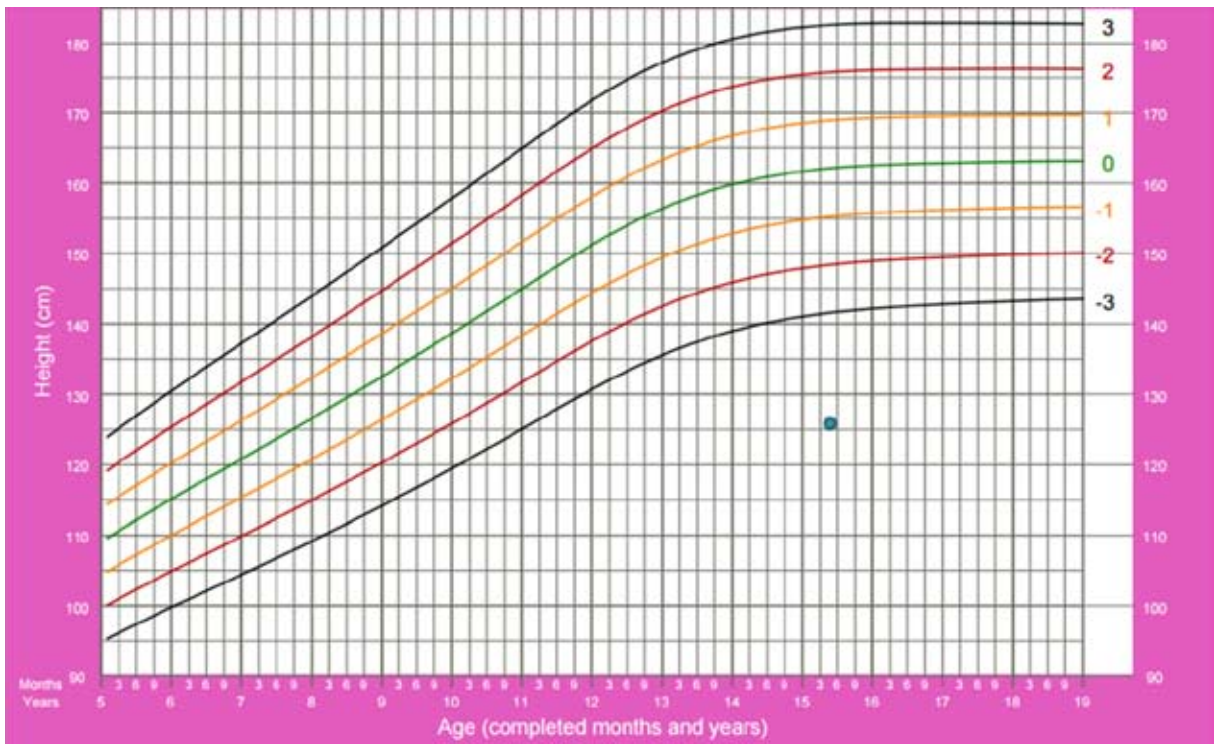


Figura 1

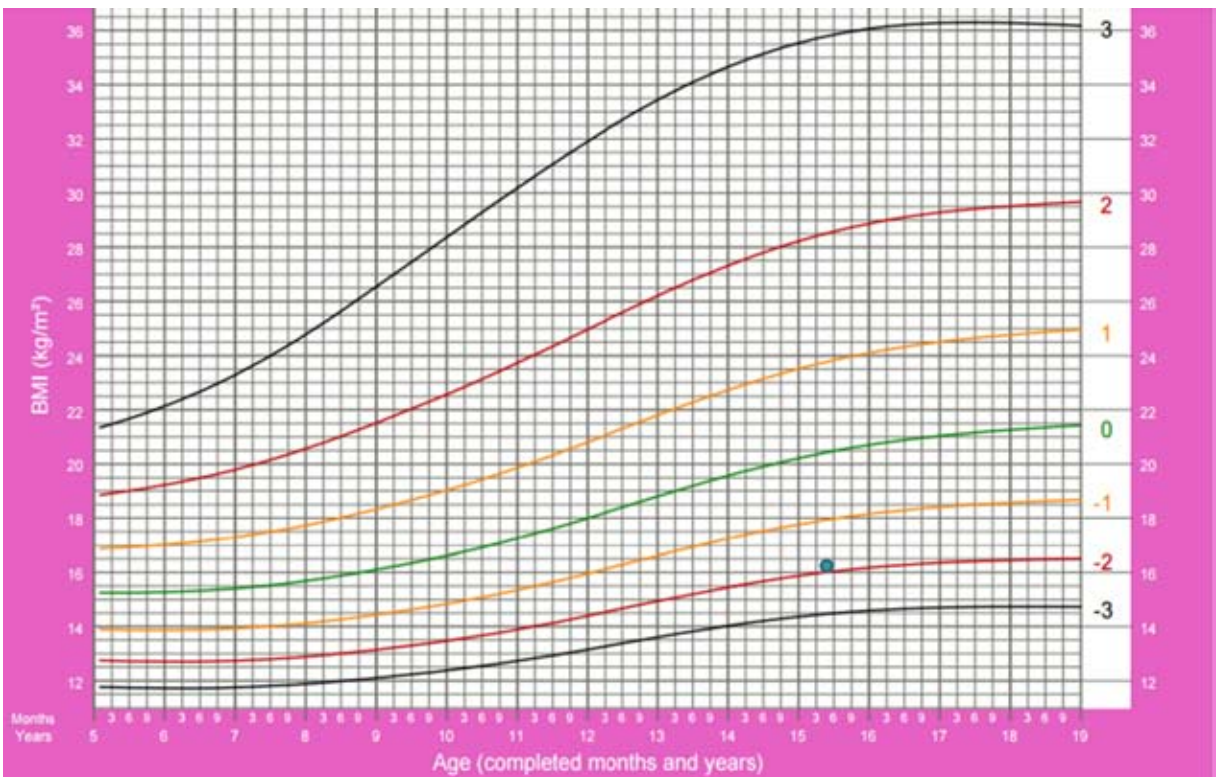


Figura 2



Talla baja severa, ya que se encuentra por debajo de -3 DS de la media para edad y sexo.

En este caso, tenía a los 16 años una talla de 132 cm ($-4,5$ DS).

Además se le agregan estigmas disgenéticos.

Considerando lo anteriormente mencionado, hacemos diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico y dentro de este, la causa más frecuente: el síndrome de Turner.

Descartamos clínicamente que pueda tratarse de un hipogonadismo hipogonadotrófico, ya que tiene estigmas disgenéticos que no se ven en dicha entidad.

Si hubiera ausencia de elementos disgenéticos, en una paciente con amenorrea primaria, acompañada de impuberismo y talla baja, podría plantearse el diagnóstico clínico diferencial entre hipogonadismo hipo e hipergonadotrófico, el cual se aclararía con dosificación de gonadotrofinas.

2. En cuanto a la paraclínica efectuada, ¿considera que confirma el diagnóstico clínico planteado?

Sí. ●

No. ●

JUSTIFICACIÓN

La FSH francamente elevada confirma el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico.

Los estrógenos tan descendidos están de acuerdo con el impuberismo y falta de estímulo estrogénico a nivel uterino.

El cariotipo mostró monosomía del cromosoma X, lo cual confirma el diagnóstico de síndrome de Turner y explica la presencia de los estigmas disgenéticos, ya que cuando es un síndrome de Turner mosaico estos últimos pueden estar ausentes; incluso pueden tener aspecto totalmente normal, salvo la talla baja que está presente en el 100 % de las monosomías y el 96 % de los mosaicismos.

La edad ósea está francamente retrasada con respecto a la edad cronológica, lo cual está de acuerdo con el diagnóstico planteado.

Cerca de la edad en que deberían tener la pubertad, estas niñas comienzan a retrasar su edad ósea como consecuencia de la falta de estrógenos.

3. ¿Piensa que deben efectuarse otros estudios o consultas?

Sí. ●

No. ●

JUSTIFICACIÓN

Debe completarse la valoración con el fin de descartar malformaciones asociadas, tales como cardíacas (coartación de aorta, válvula aórtica bicúspide, disección de aorta que puede ser causa de muerte en estas pacientes); renales (riñón en herradura).

Esta paciente tuvo infecciones urinarias a repetición, lo cual puede suceder en esta patología.

Se debe efectuar consulta con ORL ya que, como suele verse en esta patología, ha tenido otitis medias a repetición.

También se le efectuaron estudios para descartar enfermedades autoinmunes asociadas: enfermedad de Hashimoto, que se confirmó con anticuerpos antiperoxidasa elevados; se descartó hipotiroidismo, ya que la TSH está dentro de límites normales; anticuerpos anti enfermedad celíaca que fueron negativos y glucemia normal.

Periódicamente deben reiterarse glucemia, TSH, anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso en búsqueda de patología.

Debe además evaluarse el grado de osteoporosis que presenta, ya que esta es intrínseca de esta patología, a lo cual se agrega que a los 16 años no ha tenido estrogenización.

4. ¿Considera que en esta paciente se podría haber efectuado el diagnóstico más precozmente?

Sí. ●

No. ●

JUSTIFICACIÓN

Sin duda el diagnóstico se debería haber efectuado en la infancia, por su talla baja y estigmas disgenéticos.

Habitualmente estas pacientes consultan por talla baja en la infancia y al ser valoradas se llega al diagnóstico.

En toda paciente que está en estudio por talla baja cuya causa no se encuentra, se debe solicitar cariotipo.

Exceptuando la talla baja idiopática (TBI) y el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD), el síndrome de Turner es la causa más común de déficit de talla en las niñas.

Además esta paciente de 13 años no tenía desarrollo de caracteres sexuales secundarios, lo que a esa edad se considera retraso puberal, motivo por el cual también podría haber sido estudiada a esa edad.

El ideal es hacer tempranamente el diagnóstico para evaluar si existen malformaciones asociadas.

5. Con respecto al tratamiento, además de la inducción de la pubertad, ¿cree conveniente agregar algún otro tratamiento farmacológico?

Sí. ●

No. ●

JUSTIFICACIÓN

Esta paciente tiene 16 años de edad cronológica, pero su edad ósea es de 11 años, lo cual nos permite efectuar tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH).

Este es fundamental, ya que estas pacientes sin tratamiento llegan a una talla final adulta de alrededor de 140 cm.

En esta paciente hubiera sido ideal efectuarlo más tempranamente.

El ideal es iniciar el tratamiento cuando comienza a desacelerar el crecimiento (cuando este se encuentra por debajo del percentil 5 de talla), lo cual ocurre alrededor de los 2 a 5 años de edad.

Cuando se comienza el tratamiento tempranamente llegan a una talla final normal, de acuerdo con su talla objetivo genética.

Se debe indicar una dosis de rhGh mayor que en otras patologías por la resistencia a la hormona que tienen estas pacientes. Dosis: 0,375 mg/K/semana.

Se continúa hasta la edad ósea de 14 años y/o velocidad de crecimiento menor a 2,5 cm/año, cuando debe suspenderse.

En cuanto al tratamiento con estrogénoterapia, se aconseja iniciarlo a los 11-12 años, cuando no existe desarrollo mamario (ya que podría existir en algunos casos de síndrome de Turner mosaico). Debe iniciarse a dosis bajas para evitar el cierre de las epífisis, lo cual podría comprometer la talla, y a su vez si se inicia a dosis elevadas puede desarrollar mamas «tubulares». Luego se debe ir aumentando progresivamente en los siguientes dos años, hasta lograr una dosis de estrógenos de una mujer adulta.

La hormona de crecimiento y los estrógenos se utilizan simultáneamente, ya que tienen una acción sinérgica sobre el crecimiento.

Luego de dos años de tratamiento con estrógenos, deben agregarse progestágenos.

En nuestro país tenemos la gran dificultad de no contar con estrógenos a dosis bajas, por lo cual se utiliza en la práctica diaria gel de 17β estradiol (1/4 regleta) o se fracciona el comprimido de valerato de estradiol de 1 mg.

En cuanto al gestágeno, luego de dos años de estrógenos en monoterapia, se recomienda agregar progesterona micronizada 200 mg/día durante 12 días.

En nuestro país, en la práctica clínica cuando se agregan gestágenos, utilizamos anticonceptivos orales (ACO).

En cuanto a otros tratamientos en esta paciente, se aconseja aporte de calcio a través de la dieta o en comprimidos, y aporte de vitamina D (colecalfiferol) 2000 u/día.

BIBLIOGRAFÍA

Backeljauw P. Management of Turner syndrome. UpToDate 2018. American Endocrine Society.

Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. UpToDate 2018. American Endocrine Society.

Davenport ML, Rousch J, Liu C, Zagar AJ, Eugster E, Travers S, *et al*. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:23-32.

Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12(10):971-7.

Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1936-41.

CASO

5

Comentarios:

Carolina Quevedo

Médica ginecotocóloga

quevedomc@hotmail.com

Motivo de consulta:

Amenorrea de 5 meses de evolución

● INCORRECTA

● CORRECTA

Paciente de 16 años, estudiante con buen rendimiento escolar, procedente de Paysandú. Consulta en policlínica de Ginecología, acompañada por su madre, por amenorrea de 5 meses de evolución. Del resto de la anamnesis se desprende un adelgazamiento de 17 kg en los últimos 6 meses, posterior al inicio de una dieta restrictiva estricta autoimpuesta. Actualmente refiere consumo calórico diario menor a 1000 kcal. Niega purga o alternancia atracón/purga. Realiza 2 a 3 horas diarias de ejercicio aeróbico. Del examen físico se destaca un peso de 45 kg y una talla de 1,60 m, lo cual configura un IMC de 17,5 kg/m². Piel seca y lanugo, con adecuado desarrollo de caracteres sexuales secundarios para la edad. De la paraclínica se destaca:

FSH 6,8 mUI/mL.

LH 2,9 mUI/mL.

Estradiol 24 pg/mL.

Prolactina 7,3 ng/mL.

TSH 2,56 mU/mL.

Ecografía ginecológica que informa un útero de forma, tamaño y ecogenicidad habitual. Ambos anexos de tamaño habitual, de aspecto multifolicular.

Con respecto al diagnóstico de esta patología

1. Los trastornos de la conducta alimentaria son generalmente diagnosticados por médicos psiquiatras, que son los responsables de derivar a las pacientes que los padecen al ginecólogo infantojuvenil para el tratamiento de sus alteraciones del ciclo menstrual.

- a. Sí. ●
- b. No. ●

JUSTIFICACIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria comprenden un grupo de patologías psiquiátricas crónicas que se instalan en general en pacientes en edad reproductiva y las acompañan toda su vida. Probablemente muchas de ellas no tengan registro de la enfermedad y otras, como en el caso de las bulímicas, lo ocultan por largo tiempo. La asociación de estas patologías con trastornos del ciclo menstrual permite al ginecólogo o pediatra sospechar y realizar un diagnóstico temprano de estas enfermedades. Esta consulta puede ser la única oportunidad en que las pacientes se acerquen al equipo de salud, por lo que resulta de fundamental importancia realizar una anamnesis exhaustiva y un examen físico completo para aproximarnos al diagnóstico.

2. Estos casos pueden acompañarse de la siguiente alteración hormonal:

- a. Hipogonadismo hipogonadotrófico. ●
- b. Aumento de TSH y T3. ●
- c. Disminución del cortisol plasmático. ●
- d. Hiperprolactinemia. ●

JUSTIFICACIÓN

Una de las primeras alteraciones que se manifiestan en estas patologías es la pérdida de pulsatilidad de la GnRH, con la regresión a un patrón prepuberal, y la consiguiente disminución de la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH y FSH, asociado a una menor bioactividad de estas hormonas. Esto lleva a una disminución de los estrógenos, que además se ve acentuada por la producción de catecol-estrógenos (sustancias con menor acción biológica y que actúan como anti-estrógenos) y la disminución de la conversión periférica

de estrona y estradiol a partir de los andrógenos secundaria a una disminución del tejido graso.

A nivel tiroideo, estas pacientes pueden presentar niveles bajos de T3, con niveles normales o subnormales de T4, y una concentración basal de TSH. Esto se produce por una menor conversión periférica de T4 a T3, que lleva a un estado hipometabólico que serviría como protección contra los procesos catabólicos de estas pacientes.

La anorexia nerviosa cursa con hipercortisolemia, lo que genera una alteración del ritmo de sueño y vigilia, lo cual es secundario a la desregulación que ocurre entre la ACTH y la CRH. La activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal como respuesta al estrés sería la clave para esta alteración.

Los niveles de prolactina en estas pacientes permanecen dentro de valores normales o disminuidos, lo cual se explicaría por una hiperactividad dopaminérgica, inanición y disminución de estrógenos.

3. Debe solicitarse densitometría ósea.

- a. Siempre. ●
- b. Nunca. ●
- c. En casos selectos. ●

JUSTIFICACIÓN

Se aconseja solicitar este estudio en aquellas pacientes con amenorreas mayores a 6 meses, teniendo en cuenta que la duración de la amenorrea constituye un determinante de la pérdida de la masa ósea, así como la edad de su presentación.

¿Cómo debe orientarse el tratamiento de estas pacientes?

1. El tratamiento debe estar guiado por un equipo multidisciplinario.

- a. Sí. ●
- b. No. ●

JUSTIFICACIÓN

Estas patologías presentan una etiopatogenia multifactorial y compleja. Se trata de pacientes con terror a engordar y para quienes no existe el límite entre salud y enfermedad. Por ello, su abordaje debe ser cuidadoso y llevado a cabo por un equipo interdisciplinario formado por especialistas en salud mental (psicólogos, psiquiatras), nutricionistas, pediatras o internistas, y ginecólogos.

2. Se debe plantear en todos los casos la internación para comenzar el tratamiento.

- a. Sí. ●
- b. No. ●

JUSTIFICACIÓN

Se debe tomar la decisión de internar a la paciente cuando se presenta:

- Desnutrición grave.
- FC entre 40 y 60 cpm.
- Descenso de la temperatura corporal.
- Alteraciones en el ECG.
- Intento de autoeliminación.
- Imposibilidad de manejo ambulatorio.
- Necesidad de despertar conciencia de enfermedad en la paciente y su grupo familiar.

3. Terapia de reemplazo hormonal.

- a. Siempre. ●
- b. Nunca. ●
- c. En casos seleccionados. ●

JUSTIFICACIÓN

La medida más efectiva para frenar y revertir la osteoporosis y recuperar la menstruación es restituir el peso corporal. Debe valorarse en conjunto con la paciente y su familia la necesidad de instaurar un tratamiento hormonal de reemplazo; principalmente en aquellos casos en que se sospeche una pérdida de masa ósea importante. La dosis y período de administración, tanto del estrógeno y la progesterona, dependerán del estado de la paciente y el tiempo de amenorrea. Además de los estrógenos y progestágenos, algunos autores refieren la utilización de DHEA para disminuir la pérdida de masa ósea. Sin embargo, se deberá evaluar cuidadosamente los efectos que tendrá el aumento de los niveles estrogénicos (ingurgitación mamaria, leucorrea, etc.) y la consiguiente feminización, con todo lo que esto trae aparejado desde el punto de vista psicoemocional, que pueden perjudicar el tratamiento de la enfermedad. Se debe tener en cuenta además que estos compuestos pueden crear una falsa expectativa de mejora de la patología, lo cual perjudicaría la adherencia al tratamiento.

4. Suplementos de calcio y vitamina D.

- a. Sí. ●
- b. No. ●



JUSTIFICACIÓN

La afectación de masa ósea secundaria al desarrollo de esta patología se propone como consecuencia de múltiples factores interrelacionados, que generan una disminución de la formación ósea y un aumento de su reabsorción. Debido a que estas pacientes se encuentran en un momento de su vida donde se adquiere el mayor pico de masa ósea, no es difícil suponer que una de las complicaciones más graves y a largo plazo de estas patologías es la osteopenia o la osteoporosis. Se debe garantizar a su vez una administración de calcio de 1000 a 1500 mg/día, así como de vitamina D a dosis de 400 a 800 UI/día.

5. Bifosfonatos

- a. Sí. ●
- b. No. ●

JUSTIFICACIÓN

No se recomienda el uso de estos compuestos, ya que no está probada su seguridad en la edad reproductiva.





